

Jelena Grđan

**Fitoterapijski potencijal ružičastog žednjaka
(*Rhodiola rosea* L.)**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakognozija 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević.

Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc. Sandi Vladimir-Knežević na savjetima i stručnom vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima i zahvaljujem im na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružali tijekom cijelog dosadašnjeg školovanja.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Botanički podaci o vrsti <i>Rhodiola rosea</i> L.....	1
1.2. Tradicionalna i suvremena primjena ružičastog žednjaka	3
1.3. Fitokemijski sastav vrste <i>Rhodiola rosea</i> L.	4
1.3.1 Fenilpropanoidni glikozidi	5
1.3.2. Feniletanoidni glikozidi.....	6
1.3.3. Ostale biološki aktivne tvari.....	7
2. OBRAZLOŽENJE TEME	9
3. MATERIJALI I METODE	10
4. REZULTATI I RASPRAVA	11
4.1. Rezultati kliničkih istraživanja.....	11
4.1.1. Umor i bezvoljnost uzrokovani stresom.....	11
4.1.2. Pобољшanje fizičkih sposobnosti sportaša	14
4.1.3. Pобољшanje kognitivnih funkcija.....	20
4.1.4. Depresija.....	21
4.1.5. Anksioznost.....	23
4.1.6. Utjecaj na imunosni sustav.....	24
4.1.7. Kardioprotektivni učinak.....	25
4.1.8. Adjuvantna terapija nespecifične upale pluća	25
4.1.9. Utjecaj na aktivnost CYP enzima.....	26
4.1.10. Prilagodba na veliko nadmorsku visinu	27
4.1.11. Antioksidacijsko djelovanje	28
4.1.12. Učinak na osjetljivu kožu	29
4.2. Sigurnost primjene ružičastog žednjaka i doziranje.....	31
4.2.1. Toksikologija.....	31
4.2.2. Nuspojave.....	31
4.2.3. Primjena u djece, adolescenata, trudnica i dojilja	31
4.2.4. Farmaceutski oblici i doziranje	31
6. LITERATURA.....	34
7. SAŽETAK/SUMMARY	42
Temeljna dokumentacijska kartica.....	43

1. UVOD

1.1. Botanički podaci o vrsti *Rhodiola rosea* L.

Rhodiola rosea L. (sinonimi: *Sedum rhodiola* DC., *S. rosea* (L.) Scop.) je biljka iz porodice Crassulaceae, potporodice Sedoidae i roda *Rhodiola* koji obuhvaća ukupno 136 biljnih vrsta. Strani nazivi za ružičasti žednjak su: *roseroot*, *golden root*, *Arctic root*, *rosenwurz*. Ružičasti žednjak je višegodišnja biljka visine 30 do 76 cm. Raste vrlo sporo, a morfološka obilježja značajno ovise o okolišnim čimbenicima. Na cvatnoj stapci listovi su izmjenično poredani tako da je na svakom koljencu pričvršćen samo jedan list. Listovi su svjetlozeleni, jajasti ili duguljasti i goli. Plojka je cjelovita, s ravnim ili nazubljenim rubom te tupim ili ušiljenim vrhom. Biljka je uglavnom dvodomna, što znači da ima jednospolne cvjetove. Ipak, postoje i biljke čiji cvjetovi sadrže i ženske i muške spolne organe. Takav cvijet ima četverolapnu čašku, četverodjelni vjenčić, 4 tučka i 8 prašnika. Latice su slobodne i čine pravilan (aktinomorfan) vjenčić što znači da se može povući više ravnina simetrije. Oko 150 mirisnih cvjetova žute ili crvene boje čini guste vršne paštastaste cvatove (slika 1). Biljka cvjeta ljeti, tijekom lipnja i srpnja. U jesen, nakon razdoblja cvjetanja, slijedi razvoj i sazrijevanje plodova koji su suhi, crvene boje, veličine 4 do 9 mm. Mogu se otvoriti, a čine ih četiri uspravna mjehura. Sjemenke ove biljke su smeđe boje i kopljastog oblika. Podzemni dio biljke je dobro razvijen vretenasti podanak sa sekundarnim zadebljanjima. Upravo po debelom podanku koji ima miris ruže kada je svjež odrezan ova je biljka dobila botaničko ime. Ružičasti žednjak se može razmnožavati sjemenom, vegetativno preko podanka ili reznicama korijena te pomoću malih pupova na podancima. Biljna droga ružičastog žednjaka (slika 2) dobiva se prikupljanjem i sušenjem podanaka s korijenjem (Marchev i sur., 2016; Buchwald i sur, 2015, Lee i sur., 2013; Furmanowa i sur, 1995, abc.herbalgram.org; www.efloras.org; www.ema.europa.eu, <https://gobotany.newenglandwild.org>).



Slika 1. *Rhodiola rosea* L. (<http://www.annmariegianni.com>)



Slika 2. Suhi podanak vrste *Rhodiola rosea* L. (<http://rhodiolarosea.org>)

Ružičasti žednjak samoniklo raste u planinskim područjima sjeverne hemisfere na 2000-2600 m nadmorske visine. Može se naći u pukotinama planinskih stijena i na morskim hridima. Porijeklom je iz Istočne Azije, Rusije, Japana, Koreje i Južne Kine. Biljka se proširila u središnju i sjevernu Aziju, zatim u Sjevernu Ameriku, što uključuje Aljasku i Kanadu te kontinentalne dijelove SAD-a. U Aziji posebice obilno raste na gorju Altaj i u njegovom podnožju predstavljajući jedan od najvažnijih područja za dobivanje biljne droge ružičastog žednjaka. Raste i u sjevernim dijelovima Europe (Skandinavija, Island, Britansko otočje), ali se može naći i u ostalim hladnim planinskim područjima poput Pirineja, Alpa i Karpata.

Staništa ove biljke u Hrvatskoj su na Velebitu. Vrsta je prilagođena rastu u teškim uvjetima pa joj ne smetaju hranjivim tvarima siromašna tla, jako ultraljubičasto zračenje, niske koncentracije kisika niti niske temperature. Zbog sve veće primjene, ružičasti žednjak se smatra ugroženom vrstom u Velikoj Britaniji, Češkoj, Slovačkoj, Bugarskoj, na prostorima bivšeg Sovjetskog saveza te u Bosni i Hercegovini (Marchev i sur., 2016; Panossian, 2010; abc.herbalgram.org).

1.2. Tradicionalna i suvremena primjena ružičastog žednjaka

Ružičasti žednjak ima dugu povijest uporabe. Nadzemni dijelovi biljke koristili su se uglavnom kao hrana, a korijen i podanak za bolju izdržljivosti i rad, dugovječnost, otpornost na veliku nadmorsku visinu te liječenje anemije i raka, zatim kod poremećaja gastrointestinalnog i živčanog sustava, infekcija, gripe i prehlade, depresije i impotencije. U tradicionalnoj tibetanskoj medicini ova je biljka služila u liječenju plućnih bolesti, za bolju prilagodbu organizma na visoku nadmorsku visinu i hipoksiju a u Mongoliji za liječenje tuberkuloze i raka. U Europi se primjenjuje još od antičke Grčke. U 1. stoljeću grčki liječnik i botaničar Dioskorid u svojem djelu „De Materia Medica“ spominje je pod imenom *Rodia riza*. Postoje izvori koji upućuju na to da su je vikinzi koristili kao lijek te za bolju izdržljivost i rad. Godine 1749. Carl Linne je promijenio ime biljke u *Rhodiola rosea* te ju opisuje kao biljku s adstringentnim svojstvima čiji korijen služi u liječenju hernije, leukoreje, bolesti kože i bubrega, histerije i glavobolje. U 18. stoljeću je dokumentirana primjena ružičastog žednjaka i na Islandu. Navodi se da sprječava nastanak bubrežnih kamenaca, uklanja pjegice, djeluje dobro na kožu i živce, smanjuje slabost, poboljšava razmišljanje, potiče rast kose ako se koristi za njezino pranje, djeluje adstringentno, smanjuje znojenje i ublažava bolove. Kao sredstvo protiv glavobolje i umora ova se biljka koristila u 18. i 19. stoljeću u Švedskoj, Francuskoj i Njemačkoj, a u Francuskoj još i kao stimulans i adstringens. Laponci su je rabili kod glavobolje i za pranje kose, a na dugim su putovanjima žvakali komadiće korijena. U Švedskoj je služila i za liječenje hemeroida te kao psihostimulans i adaptogen, a bila je uvrštena i u prvu Švedsku farmakopeju iz 18. stoljeća. Od 1985. godine na tržištu te zemlje postoje tablete koje sadrže ekstrakt ružičastog žednjaka. Na prostorima bivšeg Sovjetskog saveza zabilježena je najučestalija primjena ove biljke. Korištena je dugo godina kao tonik i adaptogen, te sredstvo protiv umora i stresa, a u rusku farmakopeju uključena je 1909. godine. Ministarstvo zdravstva te zemlje odobrilo je primjenu ružičastog žednjaka za povećanje izdržljivosti, pamćenja i poboljšanje raspoloženja. Nadalje, u Rusiji je napravljen najveći broj

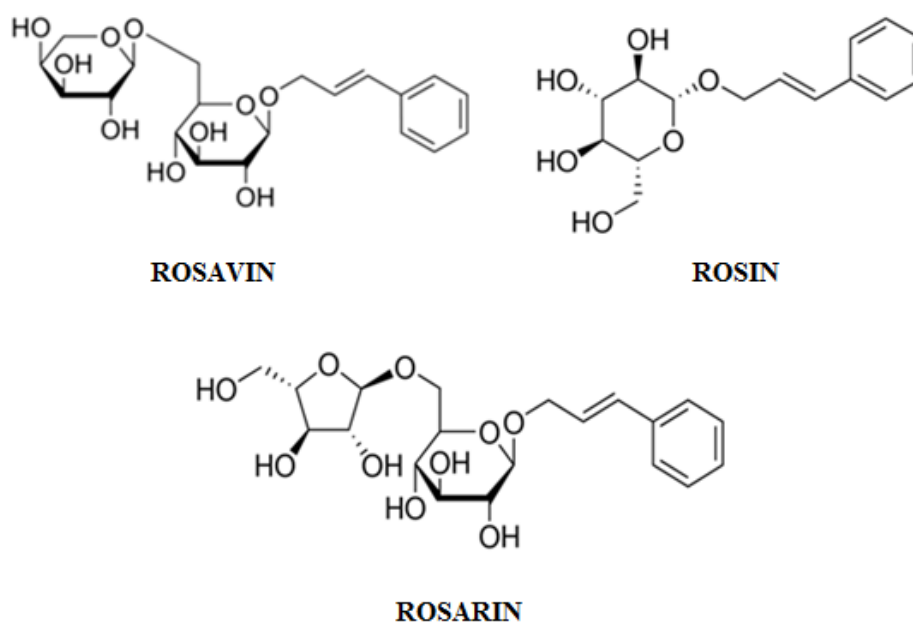
kliničkih studija o učinkovitosti ružičastog žednjaka u raznim indikacijama. Osim u Rusiji, gdje je ova biljka najpopularniji adaptogen, danas se koristi diljem svijeta za poboljšanje mentalnih i kognitivnih sposobnosti u obliku dodataka prehrani. Biljka je registrirana i kao tradicionalni biljni lijek u velikom broju europskih zemalja, a primjenjuje se u obliku tekućih i suhih ekstrakata kao sredstvo koje pomaže kod umora, slabosti, anksioznosti i stresa (Marchev, 2016; Panossian, 2010; Olsson i sur.; 2009; Shevtsov i sur., 2003; Darbinyan i sur., 2000; abc.herbalgram.org; online.lexi.com).

1.3. Fitokemijski sastav vrste *Rhodiola rosea* L.

Fitokemijski sastav je varijabilan i ovisi o nekoliko čimbenika kao što su: genotip, geografsko područje na kojem biljka raste, spol, biotički i abiotički čimbenici, uvjeti uzgoja, način i vrijeme branja, metoda ekstrakcija i uvjeti čuvanja (Ahmed i sur., 2014). Prve studije o kemijskom sastavu ružičastog žednjaka potječu iz 1960-ih godina. Do danas je izolirano i identificirano više od 140 spojeva. Ružičasti žednjak sadrži fenilpropanoide, feniletanoide, fenilmetanoide, terpene, eterična ulja, fenolne kiseline, flavonoide (flavonoli, flavonolignani), proantocijanidine, estere galne kiseline, cijanogene glikozide i trjeslovine. Oficinalni dio biljke čine podanak i korijen jer sadrže najviše aktivnih tvari (Marchev i sur., 2016, Ahmed i sur., 2014). Iako različite sastavnice svojim sinergističkim djelovanjem vjerojatno pridonose farmakološkom učinku biljke, smatra se da su za njenu biološku aktivnost prvenstveno odgovorni glikozidi salidrozyd (sin. rodiolozid, rodozin), rosavini (rosin, rosavin i rosarin) te aglikon salidrozida tirozol (Ahmed i sur., 2014). Salidrozyd i rosavini su najbolje istraženi spojevi ružičastog žednjaka. Salidrozyd se može naći i u drugim biljkama ovoga roda, dok su rosavini karakteristični za biljnu vrstu *Rhodiola rosea*, L. Zato su pripravci koji sadrže podanak ružičastog žednjaka uglavnom standardizirani na rosavine i salidrozyd kako ne bi došlo do zamjene s drugim vrstama iz roda *Rhodiola* koje nemaju farmakološki učinak. Omjer ovih tvari mora biti 3:1 jer su u tom omjeru prirodno prisutne u podanku (www.mediherb.com). Tijekom povijesti pokušalo se sintetizirati ove spojeve, no nije razvijen financijski isplativ postupak njihove proizvodnje. Rosavini se ubrajaju u skupinu fenilpropanoida, a salidrozyd je feniletanoid (abc.herbalgram.org). Da bi se sa sigurnošću potvrdio identitet ove biljne vrste, u uzorku koji se analizira moraju biti prisutni rosavini, salidrozyd i monoterpen rosiridin (www.online.lexi.com).

1.3.1 Fenilpropanoidni glikozidi

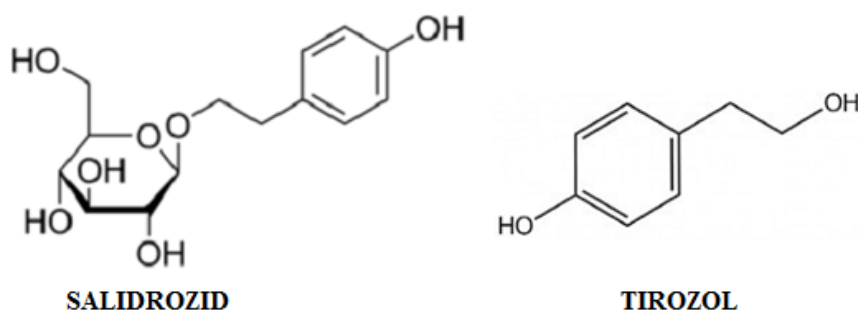
Dubichev i suradnici su primjenom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti ustanovili da ružičasti žednjak sadrži za nju specifične fenilpropanoidne glikozide (slika 3): rosavin, rosin i rosarin (abc.herbalgram.org). Kao glikozidi cimetnog alkohola, rosavin je trans-cinamil-O-(6'-O- α -L-arabinopiranozil- β -D)glukopiranozid, rosin je trans-cinamil-O- β -D-glukopiranozid, a rosarin trans-cinamil-O-(6'-O- α -L-arabinofuranozil- β -)glukopiranozid (Zapesochnaya i Kurkin, 1982). Ovi se spojevi često nazivaju zajedničkim imenom rosavini. Nalaze se isključivo u podzemnim dijelovima biljke, dok ih nadzemni dijelovi ne sadrže. Mogu se ekstrahirati iz biljke 70%-tnim etanolom. Nadalje, ružičasti žednjak sadrži triandrin, vimalin, sahalizid 1, cinamil-(6'-O-beta-D-ksilopiranozil-O- β -glukopiranozid, 4-metoksi-cinamil-(6-O-alfa-arabinopiranozil)-O-beta-D-glukopiranozid (Ahmed i sur., 2014; www.ema.europa.eu).



Slika 3. Rosavini vrste *Rhodiola rosea* L. (www.sigmaaldrich.com)

1.3.2. Feniletanoidni glikozidi

Salidrozyd je najvažniji feniletanoidni glikozid ružičastog žednjaka. To je 2-(4-hidroksifenil)etil- β -D-glukopiranozid ili tirozol- β -D-glukopiranozid (slika 4). Može se naći u više vrsta roda *Rhodiola*, ali i biljkama iz drugih rodova. Tako ga sadrže i vrste *Vaccinium vitis-idaea* L. (brusnica), *Olea europea* L. (maslina) i *Betula platyphylla* Sukaczew (Ahmed i sur, ?). Prvi put je izoliran iz biljke *Salix triandra* L. (abc.herbalgram.org). Bolje se ekstrahira 70%-tnim nego 40%-tnim etanolom. Od svih sastavnica ružičastog žednjaka, salidrozyd je najviše ispitan. Dosadašnje *in vitro* studije pokazale su da salidrozyd ima neuroprotektivno, kardioprotektivno i antioksidacijsko djelovanje te da smanjuje hipoksiju i stvaranje metastaza. *In vivo* studije pokazale su da smanjuje umor, dok je antivirusni učinak dokazan u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima (Grech-Baran i sur., 2015; www.ema.europa.eu). Kako oksidacijski stres ima ulogu u patofiziologiji brojnih bolesti, posebno su važna njegova antioksidacijska svojstva. Protektivno djelovanje na oksidacijski stres uzrokovan vodikovim peroksidom pokazao je veliki broj studija. Ono se ostvaruje sprječavanjem nakupljanja reaktivnih kisikovih spojeva, smanjenjem lipidne peroksidacije i oštećenja DNA, stabiliziranjem unutarstanične koncentracije kalcijevih iona, inhibicijom aktivnosti nekih kaspaza i održavanjem ravnoteže pro- i antiapoptotičkih proteina (Ahmed i sur., 2014). Aglikon salidrozida naziva se tirozol ili 2-(4-hidroksifenil) etanol (slika 4). Početni je spoj u biosintezi salidrozida, a neki ga autori navode kao jednu od odgovornih tvari za terapijski učinak ružičastog žednjaka (Brekhman i Dardymov, 1969.; Chiang i sur., 2015). Studije koje su do danas provedene pokazuju da tirozol djeluje protektivno na adrenalinom i kalcijevim kloridom uzrokovane aritmije, smanjuje lipidnu peroksidaciju te ima antioksidativno i neuroprotektivno djelovanje *in vitro* i *in vivo* (Ahmed i sur., 2014).

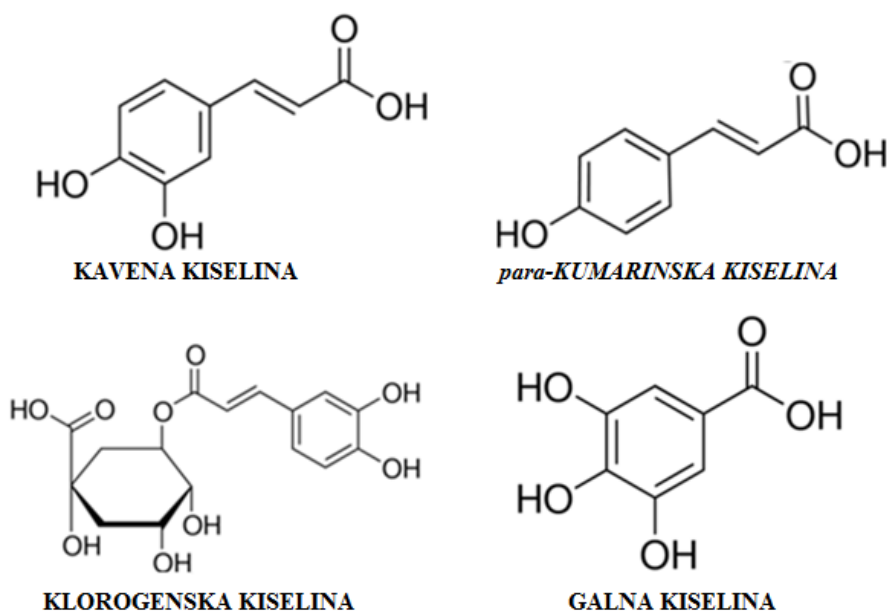


Slika 4. Feniletanoidi vrste *Rhodiola rosea* L.
(phyproof.phytolab.de; www.sigmaaldrich.com)

1.3.3. Ostale biološki aktivne tvari

Fenolni spojevi

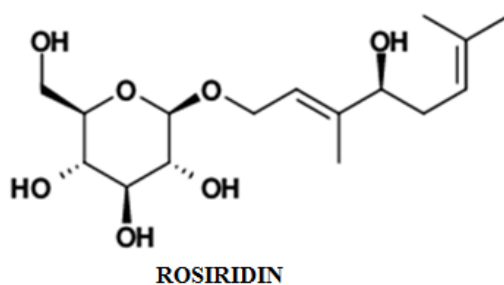
Biljka sadrži također puno jednostavnih fenola (slika 5) kao što su fenolne kiseline (kavena, klorogenska, *para*-kumarinska, galna kiselina i njezini derivati) i flavonoidi (rodiolinin, rodionin, rodiosin, acetilrodalgin, triclin, rodiolgin, rodalidin, rodiolgidin, rodalin) (Ahmed i sur., 2014).



Slika 5. Fenolne kiseline vrste *Rhodiola rosea* L. (www.sigmaaldrich.com)

Terpeni

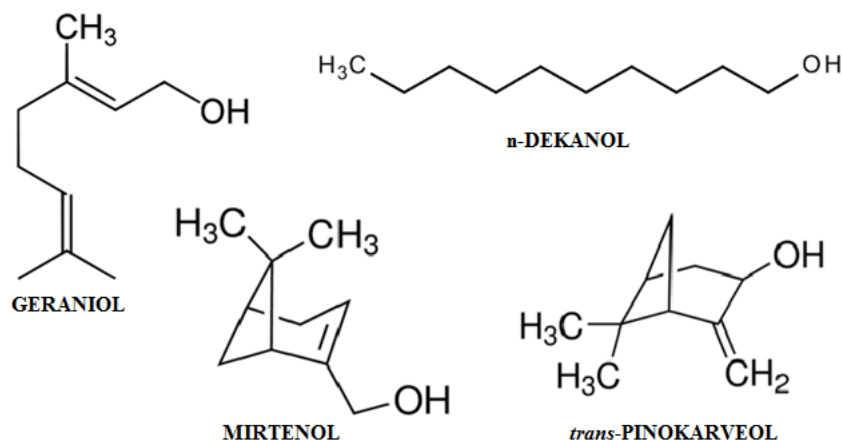
U korijenu ružičastog žednjaka prisutni su monoterpeni rosiridol i njegov glikozid rosiridin (slika 6), rodiolozidi A-F te triterpeni i steroli (daukosterol i β -sitosterol) (Ahmed i sur., 2014). U *in vitro* uvjetima rosiridin inhibira MAO-A i MAO-B što ukazuje na potencijalno djelovanje na depresiju i demenciju (Panossian, 2010).



Slika 6. Rosiridin (<http://wildflowerfinder.org.uk>)

Eterično ulje

Udio eteričnog ulja u ružičastom žednjaku je 0,05%, što je vrlo malo u usporedbi s drugim vrstama roda *Rhodiola*. Sastav eteričnog ulja varira ovisno o podneblju u kojem biljka raste. Tako je varijabilan i udio geraniola, monoterpenskog alkohola od kojeg potječe za podanak ružičastog žednjaka karakterističan miris ruže. Uz geraniol, sastavnice eteričnog ulja ove biljke su: n-dekanol, mirtenol, *trans*-pinokarveol, α -pinen, limonen, β -fenandren, linalol, n-oktanol, dodekanol, 1,4-*p*-metadien-7-ol, kuminski alkohol (Ahmed i sur., 2014; www.ema.europa.eu, www.mediherb.com).



Slika 7. Odabrane sastavnice eteričnog ulja vrste *Rhodiola rosea* L.
(<https://commons.wikimedia.org>, www.sigmaaldrich.com)

Ružičasti žednjak sadrži i cijanogene glikozide (rodiocijanozid A, lotaustralin), proantocijanidine (delfinin, galatne esteri), trjeslovine, masti, sterole, voskove te oksalnu, limunsku i jantarnu kiselinu (Ahmed i sur., 2014).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kako se u današnje vrijeme stres često navodi kao jedan od uzroka ili okidača različitih bolesti, a u suvremenom načinu života nije ga moguće izbjeći, ljudi se na različite načine pokušavaju boriti s ovim „neprijateljem modernog čovjeka“. Jedan od načina je upotreba biljnih lijekova i dodataka prehrani.

Biljna vrsta *Rhodiola rosea* L. ima dugu povijest uporabe u Rusiji i Skandinavskim zemljama, a u novije vrijeme privlači sve veću pozornost zapadnog svijeta. Budući da se smatra adaptogenom, jedna od najčešćih indikacija u kojima se ona koristi je upravo stres. Trenutačno se u zemljama Europske unije pripravci na bazi ružičastog žednjaka registriraju kao tradicionalni biljni lijekovi za smanjenje simptoma stresa, a prisutni su u prometu i kao dodaci prehrani.

Cilj ovog diplomskog rada bio je prikupiti relevantne podatke o učinkovitosti i opravdanosti primjene ružičastog žednjaka preventivno za bolju prilagodbu stresnim situacijama, odnosno smanjenje umora i anksioznosti kao simptoma stresa te za povećanje izdržljivosti sportaša.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu teorijskog karaktera korištena je znanstvena i stručna literatura vezana uz uporabu ljekovite biljne vrste *Rhodiola rosea* L. Prikupljeni znanstveni članci rezultat su pretraživanja bibliografskih baza podataka kao što su Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar i Lexicomp Online, kako bi se proučile prvenstveno kliničke studije. Važan izvor informacija bile su i internet stranice poput Europske agencije za lijekove (*European Medicines Agency*), HALMED-a (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode) i Američkog botaničkog društva (*American Botanical Council*).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati kliničkih istraživanja

4.1.1. Umor i bezvoljnost uzrokovani stresom

Velik broj kliničkih studija koje uključuju uzimanje ružičastog žednjaka je vezan uz uklanjanje simptoma često povezanih sa stresom, poput umora, iscrpljenosti i bezvoljnosti. Upravo se za te indikacije ova biljka koristi dugi niz godina u Švedskoj i drugim Skandinavskim zemljama. Olsson i suradnici (2009) su proveli studiju kako bi utvrdili može li unos 576 mg ekstrakta ružičastog žednjaka u obliku tableta tijekom 28 dana imati utjecaj na umor povezan sa stresom. U tu randomiziranu, dvostruko slijepu, placebom kontroliranu studiju s paralelnim skupinama bilo je uključeno 60 muškaraca i žena u dobi od 20 do 55 godina koji su tijekom prethodna dva tjedna svakodnevno pokazivali znakove umora povezanog sa stresom, a koji je bio prisutan najmanje zadnjih 6 mjeseci. Tijekom ispitivanja praćeno je smanjenje simptoma umora i depresije, sposobnost zadržavanja pažnje i kvaliteta života pomoću različitih upitnika i testova. Kako je poznato da osobe pod stresom imaju veću razinu kortizola kao odgovor na jutarnje buđenje, mjereno je i kortizol u slini koji je mogao ukazati na djelovanje ružičastog žednjaka. Sudionici su podijeljeni u dvije skupine po 30 osoba, s istim udjelom muškaraca i žena u skupinama. Ispitivana skupina svakodnevno je dobivala 4 tablete od 144 mg ekstrakta (4 mg salidrovida po tableti), a druga skupina 4 tablete placeba. Suradljivost ispitanika kontrolne skupine bila je veća nego u ispitivanoj skupini, a nuspojave nisu zabilježene niti u jednoj skupini. Jedna osoba iz ispitivane skupine je isključena iz studije. Do poboljšanja svih praćenih parametara došlo je u obje skupine, no ružičasti žednjak je pokazao značajno bolje rezultate u smanjenju umora te zadržavanju pozornosti i koncentracije. Zabilježeno je također i veliko smanjenje u odgovoru kortizola na buđenje u odnosu na kontrolnu skupinu.

U Ujedinjenom Kraljevstvu je provedena multicentrična, nerandomizirana studija otvorenog tipa kojom se ispitao terapijski učinak, sigurnost i podnošljivost četverotjednog uzimanja ekstrakta ružičastog žednjaka, aktivne tvari lijeka Vitango[®], u osoba sa simptomima stresa. U studiji je sudjelovalo ukupno 68 muškaraca i 33 žene od 30 do 60 godina. Svi su ispitanici imali simptome stresa, što je utvrđeno primjenom nekoliko skala za procjenu. Dnevno su uzimane 2 tablete od 200 mg suhog ekstrakta korijena i podanka ružičastog žednjaka, po jedna prije doručka i ručka. Ishodi su praćeni pomoću nekoliko različitih upitnika: numeričke

ljestvice za subjektivnu procjenu simptoma stresa (somatski simptomi, gubitak životnog poleta, iscrpljenost, razdražljivost, nedostatak koncentracije i anksioznost), skala percipiranog stresa (*Perceived Stress Questionnaire*, PSQ), multidimenzijska ljestvica umora (MFI-20), psihometrijski test *Numbers Connecting Test*, Sheehanova ljestvica za ocjenu dizabiliteta (*Sheehan Disability scale*), ljestvica općih kliničkih dojmova (CGI) i multidimenzijska skala procjene raspoloženja (*Multidimensional Mood State Questionnaire*). Sigurnost je praćena na temelju štetnih događaja („adverse events“), laboratorijskih testova, vitalnih znakova i liječničkog pregleda. Već nakon tri dana uzimanja ružičastog žednjaka uočeno je poboljšanje svih simptoma stresa. Njihov se intenzitet dodatno smanjio nakon tjedan dana i nakon 4 tjedna. Tijekom ove studije zabilježena su 54 štetna događaja blagog ili umjerenog intenziteta, ali nije bilo ozbiljnih nuspojava. Pokazalo se da je uzimanje 400 mg ekstrakta dnevno tijekom 4 tjedana sigurno i učinkovito u uklanjanju simptoma stresa poput umora, iscrpljenosti i anksioznosti (Edwards i sur., 2012).

Istraživanje iz 2003. godine je također pokazalo da ružičasti žednjak može smanjenjiti umor. Studija je dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa s četiri paralelne skupine (2 ispitivane, 1 placebo i 1 kontrolna). Ispitanici su bili ruski kadeti, zdravi i u dobroj formi, u dobi od 19 do 21 godine. U prvoj ispitivanoj skupini 41 ispitanik dobivao je dnevno dvije kapsule ružičastog žednjaka (ukupno 370 mg suhog ekstrakta ružičastog žednjaka, SHR-5) tijekom 6 dana. Druga ispitivana skupina od 20 osoba dobivala je svakodnevno 3 takve kapsule. Placebo skupina s 40 osoba primala je 2 kapsule placeba, a 20 osoba iz kontrolne skupine nije bilo tretirano. Jedna osoba iz placebo skupine žalila se na hipersalivaciju nakon uzimanja kapsule, a druge nuspojave nisu zabilježene. Mjerenja su provedena prije i poslije 6-dnevnog tretmana. Za objektivnu procjenu kapaciteta mentalnog rada korišteni su testovi procjene vizualne percepcije, kratkotrajnog pamćenja i složenijih mentalnih funkcija, a od fizioloških parametara mjereni su krvni tlak i brzina rada srca. Koristeći upitnike, ispitanici su sami procjenjivali svoje stanje te su sudjelovali u medicinskim ispitivanjima. Obje doze ružičastog žednjaka pokazale su poboljšanje fizioloških i mentalnih parametara u odnosu na placebo. Ujedno se ispitivala i optimalna doza kojom se to postiže, međutim, iz dobivenih rezultata nije se mogla sa sigurnošću ustanoviti. Psihometrijski testovi ukazivali su na veću korist niže doze (Shevtsov i sur., 2003).

Pitanjem doze bavila se i jedna ranija ruska studija (Spasov i sur., 2000). Kao i dosad spomenute studije, ona je pokazala da se primjenom ružičastog žednjaka smanjuje umor, ali

su korištene doze bile tri puta niže u odnosu na doze primijenjene u većini dotadašnjih i kasnijih studija. Kako su posebno strani studenti za vrijeme ispitnih rokova izloženi stresu, upravo je na njima ispitan učinak na umor izazvan stresom. Dvadeset muških studenata iz Indije u dobi od 17 do 19 godina, koji su provodili svoju prvu godinu na fakultetu u Volgogradu u Rusiji, nasumično su podijeljeni u dvije skupine za potrebe dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije. Tijekom 20 dana za vrijeme ispitnih rokova svakodnevno su dobivali po dvije tablete s niskim dozama ekstrakta ružičastog žednjaka (SHR-5) ili placebo. Doza po tableti bila je 50 mg ekstrakta za ispitivanu skupinu te 50 mg laktoze za placebo skupinu. Nije bilo podataka o standardizaciji biljnog pripravka. Svi ispitanici držali su se dogovorenog protokola, a nuspojave nisu prijavljene. Prije i nakon razdoblja uzimanja biljnog ekstrakta/placeba, praćen je kapacitet fizičkog rada, brzina rada srca, psihomotoričke funkcije, kapacitet mentalnog rada, samoprocjena općeg stanja, samoprocjena umora te rješavanje psihometrijskog testa. Pripravak ružičastog žednjaka u dozi od 100 mg tijekom 20 dana doveo je do značajnog poboljšanja psihomotorike i smanjenja umora, a došlo je i do poboljšanja općeg stanja studenata i njihove kondicije.

Spasov i sur. (2000) su proveli i studiju na 60 stranih muških učenika od 17 do 18 godina u ruskoj srednjoj školi. Studija je bila dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, a trajala je 20 dana. Cilj studije bio je vidjeti učinak pripravka *Rhodaxona* koji sadrži ekstrakt ružičastog žednjaka. Učenici su nasumično raspoređeni u tri skupine. Jedna od skupina dobivala je 660 mg biljnog pripravka (detalji o pripravku nisu navedeni). U toj skupini došlo je do poboljšanja općeg stanja, raspoloženja, sposobnosti fizičkog rada i koordinacije, a smanjio se umor. Nuspojave nisu zamijećene. Studija je pokazala da ispitivani biljni pripravak s ekstraktom ružičastog žednjaka ima pozitivne učinke, a autori su ukazali na mogućnost kliničke primjene.

Iste godine su Darbinyan i suradnici (2000) pokazali da ekstrakt ružičastog žednjaka može povoljno djelovati na umjeren umor i stres u randomiziranoj, placebo kontroliranoj, dvostruko slijepoj *cross-over* studiji. Tijekom dva tjedna ispitivana skupina dobivala je tablete od 170 mg suhog ekstrakta (SHR-5), a placebo skupina tablete koje su sadržavale jednaku količinu laktoze. Svaka tableta s biljnim ekstraktom sadržavala je 4,5 mg salidrovida. Tijekom sljedeća dva tjedna razdoblja ispiranja (*wash out*) ispitanici nisu uzimali nikakve tablete, a nakon toga napravljen je *cross-over*; tijekom nova dva tjedna placebo skupina dobivala je biljni ekstrakt i obratno. Ukupno 56 muškaraca i žena u dobi od 24 do 35 godina je

sudjelovalo u studiji, 30 u jednoj, a 26 u drugoj skupini, pri čemu nitko nije odustao niti bio isključen iz studije. Nisu zabilježene nikakve nuspojave kod ispitanika. Svi ispitanici su bili liječnici koji su odrađivali noćne smjene tako da je pomoću pet testova određivana razina njihovog mentalnog umora testiranjem asocijativnog razmišljanja, kratkoročne memorije, računanja, sposobnosti koncentracije i brzine audio-vizualne percepcije. Ti testovi su provedeni prije i nakon dvotjednog uzimanja ružičastog žednjaka/placeba, nakon razdoblja ispiranja i na kraju *cross over* razdoblja. Stanje ispitanikase znatno poboljšalo nakon dva tjedna uzimanja biljnog pripravka za vrijeme noćnih smjena (Darbinyan i sur., 2000).

Jedino istraživanje koje je pokazalo negativne rezultate je trajalo od siječnja do rujna 2011. godine na Fakultetu sestrinstva Sveučilišta u Alberti. Bilo je uključeno 48 studenata u dobi od 18 do 55 godina. Istraživanje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo i placebo kontrolirano. Odustalo je pet osoba iz placebo skupine te tri osobe iz ispitivane skupine, pa je u analizu rezultata ukupno uključeno 40 osoba ($n=21$ za ispitivanu skupinu i $n=19$ za placebo skupinu). Sudionici ispitivane skupine su tijekom 42 dana uzimali 364 mg ekstrakta ružičastog žednjaka (2 kapsule) nakon buđenja, a proizvoljno su mogli uzeti još jednu kapsulu unutar sljedeća 4 sata ako im je bilo potrebno. Kao primarni ishod praćeno je smanjenje umora, a sekundarni ishodi odnosili su se na povećanje kvalitete života, individualnu procjenu ishoda i nuspojave. Zabilježen je isti broj nuspojava u ispitivanoj i placebo skupini. Nuspojave koje su se javile u ispitivanoj skupini su: glavobolja, proljev, tamna stolica, mučnina, zamućen vid. U placebo skupini zabilježena je glavobolja, lagana ošamućenost, krvarenje iz nosa, višak energije, žgaravica, lupanje srca i grlobolja. Došlo je do povećanja umora u skupini koja je uzimala ružičasti žednjak, dok u placebo skupini nije bilo značajnih promjena umora. Kako je utvrđeno da između članova ispitivane i placebo skupine postoje razlike u bračnom statusu, uporabi lijekova te fizičkim i emocionalnim zdravstvenim tegobama, a korištena doza biljnog ekstrakta bila je relativno niska, autori su sugerirali da rezultate treba interpretirati s oprezom (Punja i sur., 2014).

4.1.2. Poboljšanje fizičkih sposobnosti sportaša

Među sportašima je vrlo raširena primjena dodataka prehrani radi poboljšanja fizičkih sposobnosti te postizanja boljih rezultata. Tako se primjenjuje i suplementacija pripravcima ružičastog žednjaka zbog adaptogenog i ergogenog djelovanja (Parisi i sur., 2010).

Ustanovljeno je da učinak na fizičke sposobnosti ovisi o načinu uzimanja pripravaka ove biljke. Tako studije pokazuju da akutni unos ima pozitivan učinak na izdržljivost prilikom vježbanja, dok su studije u kojima se ispitivao kronični unos ove biljke proturječne. Iz 2013. godine potječe studija čiji je cilj bio ispitati učinak akutne doze biljnog ekstrakta na izvođenje vježbi izdržljivosti. Istraživanje je bilo randomizirano, *cross over* i placebom kontrolirano. Korištene su kapsule sa suhim ekstraktom ružičastog žednjaka standardiziranog na 1% salidrozida. Kao placebo je korišten maltodekstrin. U istraživanju je sudjelovalo 18 mladih žena u dobroj formi. Najprije je napravljeno upoznavanje s ispitivanjem tijekom kojeg su ispitanice nakon 10 minutnog zagrijavanja biciklirale 6 milja (oko 10 km) uz *Velotron bycycle ergometer*, a 2-7 dana poslije slijedilo je testiranje. Ispitanicama je najprije uzet uzorak krvi za kasnije određivanje razine laktata i slina za određivanje razine kortizola te α -amilaze. Ispitanice su nasumično raspodijeljene u dvije skupine. Nakon toga su uzele 3 mg/kg ovog biljnog ekstrakta ili maltodekstrina na prazan želudac, sat vremena prije testiranja. Ispunile su upitnik o raspoloženju (POMS) i *Stroop color test* tijekom kojeg se mjerilo vrijeme potrebno da pročitaju listu boja napisanih riječima. Zatim je uslijedilo zagrijavanje i bicikliranje kao u prvom upoznavanju s ispitivanjem, pri čemu je sudionicama napomenuto da pokušaju što brže proći tu udaljenost. Dvije minute nakon zagrijavanja i 2 minute nakon bicikliranja, ponovno su uzeti uzorci krvi i sline za analizu, a svakih 5 minuta tijekom bicikliranja se radila ocjena percipiranog napora koristeći *Borg scale*. Određena je i prosječna brzina rada srca tijekom zagrijavanja i kasnijeg bicikliranja, prosječna snaga, prosječni ritam i vrijeme potrebno da se prijeđe gore navedena udaljenost. Ispitivanja su ponovljena nakon 2-7 dana u drugačijim uvjetima. Rezultati su pokazali da su žene koje su uzele ekstrakt ružičastog žednjaka brže završile s bicikliranjem, za vrijeme zagrijavanja smanjila se brzina otkucaja srca i povećala izdržljivost (smanjena percepcija napora). Druge statistički značajne razlike između skupina nisu primijećene. Rezultati pokazuju da ružičasti žednjak može povećati fizičke sposobnosti kod vježbe izdržljivosti smanjujući percepciju napora (Noreen i sur., 2013).

Ranija studija iz 2004. godine koja je uključivala 24 mlade, zdrave osobe, pokazala je da akutni unos 200 mg ekstrakta ružičastog žednjaka (3% rozavina i 1% salidrozida) poboljšava izvođenje vježbi izdržljivosti. Na 12 studenata i 12 studentica provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje, pri čemu je jedan muški ispitanik isključen iz studije zbog zdravstvenih problema, nevezanih uz studiju. Ispitivanje se sastojalo od dvije faze. Prva faza provedena je tako da su ispitanici randomizirani u dvije skupine. Placebo skupina dobila je 2 kapsule po 350 mg škroba, a ispitivana skupina od preostalih 6

muškaraca i 6 žena popila je 2 kapsule koje su sadržavale ukupno 200 mg biljnog ekstrakta i 500 mg škroba. Nakon sat vremena, provedena su sljedeća mjerenja: brzina pokreta udova, vrijeme slušnog i vizualnog reagiranja te sposobnost zadržavanja pažnje. Drugog dana ponovljen je postupak uzimanja ružičastog žednjaka/škroba nakon čega su napravljena drugačija mjerenja. Procjenjivana je izdržljivost kod vježbanja i jakost mišića. Nakon 5 dana, zamijenjene su skupine (placebo skupina sada je dobivala biljni ekstrakt i obratno) te je ponovljena procedura. Statistički značajne razlike između placebo i ispitivane skupine zabilježene su za kapacitet izdržljivosti. Pet dana od završetka prve faze provedeno je novo dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje kako bi se ispitao učinak kroničnog uzimanja ružičastog žednjaka. Ta druga faza ispitivanja izvedena je poput prve faze, ali je uključivala četverotjedno uzimanje biljnog ekstrakta u dozi od 200 mg ili uzimanje placeba. Za razliku od akutnog unosa, kronični unos ove biljke nije doveo do promjene niti jedne od varijabli. Kao mogući mehanizam djelovanja akutno uzetog biljnog ekstrakta autori navode sposobnost rozavina i salidrozida da stimuliraju monoamine, opioidne receptore i β -endorfine, čime se povećava tolerancija na bol, a time i izdržljivost kod vježbanja, no te je hipoteze potrebno dodatno ispitati (De Bock i sur., 2004).

Nekoliko studija je ispitivalo utjecaj kroničnog unosa ružičastog žednjaka na fizičke sposobnosti u sportaša. Godine 2004. ispitan je učinak komercijalno dostupnog preparata koji sadrži ržičasti žednjak i gljive kordiceps (*Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.) na povećanje izdržljivosti biciklista. Ispitivanje je bilo randomizirano, placebom kontrolirano i dvostruko slijepo. U njemu je sudjelovalo 17 biciklista amatera koji su prije ispitivanja dobro upoznati s procedurom. Testiranje se sastojalo od vožnje bicikla do iscrpljenosti, pri čemu su provedena mjerenja. Prvo testiranje je napravljeno prije početka uzimanja dodatka prehrani, a drugo nakon 14-dnevne suplementacije. To je razdoblje odabrano prema preporuci proizvođača korištenog pripravka. Ispitivana skupina je tijekom 14 dana uzimala kapsule navedenog pripravka pod imenom *Optygen* čija svaka kapsula sadrži 1 g kordicepsa CS-4 i 300 mg ekstrakta ružičastog žednjaka standardiziranog na 2,5% salidrozida i 3% rozavina. Prema uputama proizvođača, uzimali su 4 dana po 6 kapsula, a onda po 3 kapsule tijekom 11 dana. Placebo skupina dobivala je kapsule metilceluloze. Biciklisti koji su sudjelovali u ispitivanju su upućeni da se za svaki test pripreme kao za utrku. Dan prije testiranja bili su na dijeti s visokim unosom ugljikohidrata, a dva do tri sata prije testiranja dobili su lagani međuobrok. Na dan testiranja nisu smjeli uzimati lijekove koji bi povećali brzinu rada srca, a 5 sati prije ispitivanja bilo je zabranjeno unositi kofein. Nakon zagrijavanja, provedeno je testiranje koje

je uključivalo vožnju bicikla uz postupno povećavanje snage. Kontinuirano su mjereni izmjena kisika i ugljikovog dioksida, potrošnja kisika i plućna ventilacija, ventilacijski ekvivalent kisika i ugljikovog dioksida, parcijalni tlak kisika i ugljikovog dioksida, a na temelju toga su izračunati drugi parametri. Iz uzoraka krvi određena je koncentracija laktata. Praćeno je i vrijeme do iscrpljenja. Istraživanje je pokazalo da uzimanje kombiniranog pripravka ružičastog žednjaka i kordicepsa tijekom 14 dana nije imalo utjecaj na fizičke sposobnosti biciklista jer nisu zabilježene statistički značajne razlike u mjerenim parametrima između ispitivane i placebo supine (Earnest i sur., 2004).

S druge strane, Parisi i suradnici (2010) pokazali su da unos ružičastog žednjaka tijekom četiri tjedna povećava sposobnost fizičkog vježbanja. Tijekom četiri tjedna 14 sportaša u dobi od 20 do 35 godina je uzimalo 170 mg ekstrakta ružičastog žednjaka dnevno u obliku kapsula. Nakon uzimanja biljnog ekstrakta, napravljeni su testovi čiji su se rezultati uspoređivali s rezultatima dobivenim nakon četverotjednog uzimanja placebo u istih sportaša. Mjeren je broj otkucaja srca, percipirani napor koristeći *Borg scale*, maksimalna potrošnja kisika (VO_{2max}) te biokemijski parametri poput razine glukoze i slobodnih masnih kiselina u krvi te laktata i kreatin kinaze kao pokazatelja mišićnog oštećenja. Kako kod napornog vježbanja može doći do oštećenja mišića, posljedično se povećava i razina upalnih parametara u serumu pa je ispitanicima mjereno i IL-6, a kao pokazatelj antioksidacijskog statusa malondialdehid, hemoliza eritrocita i totalni antioksidativni kapacitet koji uključuje enzimski i neenzimski antioksidativni kapacitet krvne plazme. Nije došlo do statistički značajne promjene maksimalnog broja otkucaja srca, percipiranog napora, maksimalne potrošnje kisika, redoks statusa niti razine glukoze u krvi. Ipak, pokazalo se da ružičasti žednjak može povećati fizičke sposobnosti, posebice kod izvođenja vježbi izdržljivosti zato što je smanjio razinu laktata u krvi i kreatin kinazu, a u krvi je zabilježeno i značajno smanjenje razine slobodnih masnih kiselina.

Godine 2014. provedena je studija s ciljem da se istraži adaptogeni potencijal ružičastog žednjaka u iskusnih trkača. U studiji je sudjelovalo 48 dobrovoljaca u dobi od 25 do 65 godina. Svi su oni bili iskusni trkači koji su se pripremali za maraton. Provedena studija bila je randomizirana i placebo kontrolirana. Placebo skupina dobivala je u dnevnoj dozi dvije kapsule s 300 mg kukuruznog škroba, dok je ispitivana skupina uzimala jednaku dozu ekstrakta ružičastog žednjaka standardiziranog na 5,2% aktivnih tvari. Tijekom 30 dana prije maratona, na dan maratona i 7 dana poslije maratona dobivali su biljni ekstrakt/placebo. Kako

bi se utvrdilo može li ružičasti žednjak smanjiti upalu i pomoći u oporavku mišića nakon velikog mišićnog napora, mjerena je mišićna funkcija. Za to je korišten test vertikalnog skoka uz VERTEC uređaj i odgođen početak boli u mišićima (DOMS) koristeći *Likert scale*. Ovi parametri su mjereni dan prije maratona, 5 do 15 minuta te 1,5 sati nakon maratona. DOMS je mjeran i 7 dana nakon maratona, a praćeni su i laboratorijski parametri. Test vertikalnog skoka se značajno smanjio nakon maratona u obje skupine, a DOMS se značajno povećao. Biomarkeri mišićnog oštećenja izmjereni u uzorcima krvi sportaša; mioglobin i kreatin fosfataza su se povećali. AST, ALT, broj leukocita i upalni parametri (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, G-CSF i CRP) su se također povećali poslije maratona u obje skupine. Mjerena je i razina ekstracelularnog HSP72, budući da je poznato da razina tog proteina raste pod utjecajem stresnih čimbenika poput upale, povišene temperature, hipoksije i drugih, uključujući i naporno vježbanje. Studija je pokazala da 30-dnevna suplementacija sa 600 mg ružičastog žednjaka nema utjecaj na upalu, mišićnu funkciju i oštećenje inducirano vježbanjem. Stoga su potrebna daljnja istraživanja da se utvrdi može li neka druga doza biti učinkovitija (Shanely, 2014).

Još su neke studije ispitivale mogući mehanizam djelovanja ružičastog žednjaka na fizičke sposobnosti. Tako je 2009. godine provedena studija s ciljem da se ispita učinak na oksidacijski status u profesionalnih veslača. U studiji su sudjelovala 22 veslača, članova jednog poljskog veslačkog tima, tijekom njihovog četverotjednog boravka u pripremnom kampu. Dva tjedna prije toga nisu uzimali lijekove niti dodatke prehrani. Nasumično su raspoređeni u dvije skupine. Jedna skupina dobivala je placebo, a druga kapsule lijeka Rodiolin® (koji sadrži ružičasti žednjak i cink) dva puta dnevno tijekom 4 tjedna. Prije suplementacije i nakon 4 tjedna proveden je test veslanja u kojem su ispitanici trebali prijeći zadanu udaljenost od 2000 metara što brže mogu. Prije tog testa, jednu minutu te 24 sata nakon testa, uzeti su uzorci krvi iz antekubitalne vene i prsta. U uzorcima krvi određen je ukupni antioksidacijski kapacitet (TAC), aktivnost superoksid dismutaze i glutation peroksidaze, reaktivne promjene prilikom ispitivanja tiobarbiturnom kiselinom (TBARS), razina mokraćne kiseline, aktivnost kreatin kinaze, koncentracija hemoglobina te razina laktata u kapilarnoj krvi. Pomoću tih parametara nastojao se vidjeti učinak na ravnotežu oksidansa i antioksidansa u krvi ispitanika. Dobiveni rezultati su pokazali da se snaga i vrijeme koje je bilo potrebno da se veslaajući prijeđe zadana udaljenost nisu razlikovali između skupina. Ukupni antioksidacijski kapacitet u ispitivanoj skupini je nakon suplementacije bio značajno viši, a aktivnost superoksid dismutaze niža u odnosu na placebo skupinu. U obje

skupine je došlo do povećanja razine kreatin kinaze, laktata i TBARS, a razina glutation peroksidaze ostala je nepromijenjena. Na temelju toga može se zaključiti da ružičasti žednjak ne može prevenirati oksidacijska oštećenja uzrokovana vježbanjem iako povećava razinu antioksidansa u krvi (Skarpanska-Stejborn, 2009).

Jedan od pretpostavljenih mehanizama kojima ružičasti žednjak poboljšava fizičke sposobnostije utjecaj na oporavak ATP-a. Godine 2007. objavljena je randomizirana, dvostruko slijepa studija u kojoj je ispitan učinak visoke doze ekstrakta ove biljne vrste na oporavak ATP-a nakon izvođenja napornih vježbi fleksije podlaktičnog zgloba, uz pretpostavku da se oporavak ATP-a odražava u kinetici fosfokreatina. Stoga je korištena nuklearna magnetska rezonancija ^{31}P . U studiji je sudjelovalo 12 utreniranih muškaraca i svi su završili ispitivanje. Ispitanici su bili u dobi od 19 do 39 godina koji su tijekom 6 mjeseci prije ispitivanja izvodili vježbe s otporom. Nadalje, biljne pripravke kao i suplemente kreatina nisu uzimali 30 dana prije ispitivanja. Jedno ispitivanje napravljeno je nakon unosa ružičastog žednjaka, a drugo nakon unosa placeba po istom režimu. Ispitanici su nasumično raspoređeni u skupinu koja će uzimati ružičasti žednjak u prvom ispitivanju pa placebo u drugom ispitivanju i obrnuto. Tijekom 3 dana ispitanici su dobili 1500 mg biljnog uzorka ili placebo podijeljenih u tri doze. Četvrtog dana koji je bio dan testiranja, popili su 1000 mg ružičastog žednjaka/placeba. Korištene su kapsule od 250 mg koje su sadržavale ružičasti žednjak standardiziran na 3% rozavina. Placebo kapsule su sadržavale pšenično brašno i napravljene su tako da ih nije bilo moguće razlikovati od biljnih kapsula. Ispitanici su na dan testiranja izvodili vježbu fleksije podlaktičnog zgloba nedominantne ruke. Korištena je sprava oko koje je bio magnet, u čiji otvor su sudionici gurnuli ruku, zauzeli položaj koji se nije mijenjao tijekom vježbanja i postupno gurali utege sve veće težine, počevši od jednog kilograma. Kada više nisu mogli izdržati, test vježbanja je završen. Drugo ispitivanje je provedeno 7 do 14 dana nakon prvog. Prije vježbanja, za vrijeme vježbanja i odmora od vježbanja su mjereni mišićni fosfati. Pratilo se i vrijeme do iscrpljenosti i percipirani napor ispitanika. Studija je pokazala da uzimanje ružičastog žednjaka tijekom 4 dana u dozi većoj od doze koju preporuča proizvođač praška ružičastog žednjaka korištenog u studiji, nema učinak na fizičke performanse, napor i mišićnu kinetiku fosfata (Walker i sur., 2007).

Colson i suradnici (2005) su ispitali učinak kombiniranog preparata ružičastog žednjaka i gljive kordiceps na cirkulaciju prilikom intenzivnog vježbanja, a posebno na saturaciju mišića kisikom. U ovom dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju

je sudjelovalo 8 zdravih muškaraca koji se bave biciklizmom u dobi od 18 do 50 godina, pri čemu su svi došli do kraja studije. Ispitivana skupina dobivala je svakog jutra 6 kapsula suplementa ružičastog žednjaka i kordicepsa tijekom 6 dana, a sljedećih 7 dana po 3 kapsule. Tri kapsule su sadržavale 1000 mg kordicepsa i 300 mg ekstrakta ružičastog žednjaka standardiziranog na 2,5% salidrozida i 3% rozavina. Placebo kapsule su sadržavale metilcelulozu. Provedena su dva testa vježbanja do umora. Kako pritom nisu zabilježene značajne ($p \leq 0,05$) razlike u saturaciji kisika između ispitivane i placebo skupine, autori su zaključili da kombinirani preparat ružičastog žednjaka i kordicepsa nema značajan učinak na saturaciju mišića kisikom tijekom vježbanja (Colson i sur., 2005).

4.1.3. Poboljšanje kognitivnih funkcija

Adaptogeni su biljke nespecifičnog djelovanja koje olakšavaju prilagodbu organizma na stres i psihičku iscrpljenost. ADAPT-232 je standardizirana kombinacija ekstrakata takvih biljaka: *Rhodiola rosea*, *Schisandra chinensis* i *Eleutherococcus senticosus*. Godine 2010. napravljena je klinička studija čiji je cilj bio procijeniti učinak jednostruke doze ove kombinacije biljaka na mentalne sposobnosti umornih osoba poput pažnje, brzine i točnosti. Studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa, randomizirana, s dvije paralelne skupine (ispitivanom i placebo). Uključivala je 40 zdravih žena (20 do 68 godina) koje su podijeljene u dvije skupine, a tijekom dugog razdoblja bile pod stresom. Ispitanice su podijeljene u dvije skupine. Skupina A dobila je jednokratno tabletu od 270 mg ADAPT-232, a skupina B placebo tabletu sličnog izgleda. Korišteni ADAPT-32 standardiziran je na 0,32% salidrozida, 0,5% rozavina, 0,05% tirozola, 0,37% shizandrina, 0,24% γ -shizandrina i 0,15% eleuterozida B i D. Za vrijeme ispitivanja žene nisu smjele uzimati kavu, a dan prije alkohol i kofein. Prvog dana ujutro ispitanice su riješile prvi psihometrijski test. Drugog dana ujutro i popodne ponovo su napravljeni testovi, uz pretpostavku da se popodne povećao umor ispitanica. Trećeg poslijepodneva su uzele tabletu ADAPT-32 ili placebo, a nakon 2 sata su ponovljeni testovi i praćeni učinci. U ADAPT-232 skupini je, u usporedbi s placebo skupinom zabilježena veća pažnja, brzina i točnost prilikom izvođenja kognitivnih zadataka u vremenski ograničenom razdoblju. Dodatno, u ispitivanoj skupini je bilo manje grešaka u testovima u odnosu na placebo skupinu. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. U obje skupine se javila pospanost i hladni ekstremiteti. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da jednokratno uzeta

kombinacija ekstrakata ružičastog žednjaka, shisandre i sibirskog ginsenga poboljšava kognitivne funkcije umornih ljudi (Aslanyan, 2010).

Statistički značajno poboljšanje kognitivnih i fizičkih funkcija nakon uzimanja pripravka ružičastog žednjaka zabilježeno je i u studiji iz 2007. godine. Studija je provedena na 120 odraslih osoba u dobi od 50 do 89 godina s fizičkim i kognitivnim nedostacima. Sudionici su podijeljeni u dvije skupine, s različitim režimom doziranja. Jedna skupina od 60 ljudi dobivala je 2 kapsule lijeka Vigodan[®] ujutro nakon doručka tijekom 12 tjedana. Vigodan sadrži ekstrakt ružičastog žednjaka, vitamine i minerale. Druga skupina uzimala je jednu kapsulu istog lijeka nakon doručka, a jednu nakon ručka tijekom istog vremenskog razdoblja. Na početku ispitivanja, nakon 6 tjedana i na kraju studije provedena su medicinska ispitivanja. Praćene su kognitivne smetnje poput manjka koncentracije, zaboravljivosti, smanjenog pamćenja, osjetljivosti na stres i razdražljivosti u obje skupine. Nadalje, praćene su i fizičke smetnje kao što su iscrpljenost, smanjena motivacija, pospanost, smanjen libido i poremećaj spavanja. Za vrijeme studije nisu se pojavile nuspojave. Nakon 12 tjedana, došlo je do značajnog poboljšanja kognitivnih i fizičkih funkcija u obje skupine. Poboljšanje je bilo izraženije u skupini koja je uzimala dvije kapsule lijeka nakon doručka (Fintelmann, 2007).

4.1.4. Depresija

Depresija je jedan od najčešćih psihijatrijskih poremećaja i čest je uzrok mortaliteta. Smatra se da čak 70% pacijenata ne odgovara dobro na konvencionalnu terapiju. Jedan od razloga su nuspojave lijekova zbog kojih pacijenti često odustaju od terapije već u samom početku liječenja. Ružičasti žednjak je jedna od biljaka koja predstavlja potencijal za liječenje takvih pacijenata budući da su istraživanja ukazala na antidepresivni učinak te bolju podnošljivost od konvencionalne terapije. To je potvrdila randomizirana, placebo kontrolirana klinička studija iz 2015. godine. Cilj je bio ispitati sigurnost i učinkovitost ružičastog žednjaka u terapiji velikog depresivnog poremećaja, u usporedbi sa sertralinom koji se često koristi u farmakoterapiji. Korištena je Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAM-D) te još dvije skale za procjenu odgovora na terapiju CGI/C (*Clinical Global Impression Change*) i Beckova samoprocjenska ljestvica BDI (*Beck Depression Inventory*). Studija je trajala 12 tjedana, a u njoj je sudjelovalo 57 ispitanika starijih od 18 godina koji su patili od blage do umjerene depresije. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine koje su dobivale kapsule laktoze

(placebo), kapsule sertralina (50 mg aktivne tvari po kapsuli) ili ekstrakta ružičastog žednjaka (340 mg ekstrakta standardiziranog na 3,07% rozavina i 1,95% salirozida po kapsuli). Mjerenja su napravljena nakon 2, 4, 6, 8 i 12 tjedana. Ispitanici su tijekom 2 tjedna dobivali po 2 kapsule, a postupno su mogli povećavati ili smanjivati broj kapsula ovisno o poboljšanju simptoma i podnošljivosti. Nakon 8 tjedana, 13 osoba je isključeno iz ispitivanja, od čega 2 osobe zbog nuspojava sertralina; palpitacije, glavobolja, nesanica i seksualna disfunkcija. Za ružičasti žednjak i placebo nisu prijavljene nuspojave. Ni u jednoj skupini nije zabilježeno statistički značajno smanjenje HAM-D, CGI/C I BDI vrijednosti. Pad HAM-D vrijednosti bio je veći za sertralin nego za ružičasti žednjak. U ispitanika na sertralinu zabilježeno je više nuspojava (63,2%) nego pri uzimanju ružičastog žednjaka (30%) i placeba (16,7%). Rezultati upućuju na to da bi ružičasti žednjak mogao imati povoljniji omjer rizika i koristi od konvencionalne terapije u pacijenata s blagom ili umjerenom depresijom (Mao i sur., 2015).

Godine 2007. napravljena je randomizirana, placebo kontrolirana klinička studija učinkovitosti i sigurnosti standardiziranog ekstrakta ružičastog žednjaka (SHR-5) kao monoterapije u liječenju blage i umjerene depresije. Uspoređen je antidepresivni učinak dviju dnevnih doza od 340 i 680 mg. Studija je obuhvatila 91 ispitanika s blagom ili umjerenom depresijom, a trajala je 6 tjedana. Prije početka studije ispitanici su ispunjavali HAM-D I BDI upitnike. Svim ispitanicima napravljeni su krvni testovi i sistematski pregled. Nakon toga, dva tjedna nisu uzimali nikakve lijekove, čak i ako su do tada uzimali neku terapiju. Poslije tog razdoblja, pacijenti su nasumično podijeljeni u tri skupine. Skupina A imala je 31 ispitanika koji su dobivali po dvije tablete od 170 mg ekstrakta ružičastog žednjaka, ukupno 340 mg ekstrakta dnevno. Skupina B od 29 ispitanika primala je 680 mg ekstrakta dnevno, a skupina C placebo. Na kraju ispitivanja ponovno su napravljeni krvni testovi i sistematski pregled te su ponovno ispunjavani HAM-D i BDI upitnici. Na temelju ukupnih vrijednosti tih upitnika se procijenila učinkovitost tretmana. Ružičasti žednjak u dozi od 340 mg/dnevno je doveo do poboljšanja po pitanju depresije, nesanice, emocionalne nestabilnosti i tjelesnih simptoma, a viša doza i do velikog poboljšanja samopoštovanja u pacijenata. U placebo skupini nije došlo do poboljšanja, a niti u jednoj od tri skupine nisu zabilježene nuspojave. Ova studija dokazala je antidepresivni potencijal SHR-5 ekstrakta ružičastog žednjaka u terapiji blage i umjerene depresije (Darbinyan i sur., 2007).

4.1.5. Anksioznost

Anksioznost predstavlja neugodno emocionalno stanje straha i strepnje koje je praćeno i tjelesnim promjenama. Svaki čovjek u opasnim situacijama osjeća anksioznost, no ako se ona javlja u situacijama koje nisu opasne ili ako traje dugo nakon što je stresna situacija prošla tada ona predstavlja problem (www.klinicka-psihologija.hr). Godine 2015. provedena je studija na studentima Sveučilišta u Surreyu (UK). Studija je bila randomizirana, otvorenog tipa, a njezin cilj ispitati učinak ekstrakta ružičastog žednjaka na anksioznost i stres u studenata. Zdravi, blago anksiozni studenti nasumično su raspoređeni u dvije skupine. Kontrolnu skupinu činio je 41 student koji nije dobivao nikakav lijek, a njih 40 ispitivanu skupinu. Ispitivana skupina je tijekom 2 tjedna dobivala dva puta po 200 mg lijeka Vitano[®] koji sadrži ekstrakt ružičastog žednjaka, prije doručka i prije ručka po jednu tabletu. Jedan student nije došao do kraja ispitivanja zbog uzimanja dodatnog lijeka. Vitano je pokazao dobru podnošljivost. Primarni ishodi koji su praćeni pomoću odgovarajućih skala bili su anksioznost i stres. Dodatno su se pratili raspoloženje, pospanost, kvaliteta sna, vrijeme reagiranja, pažnja i brzina razmišljanja. Tijekom trajanja ispitivanja napravljena su četiri mjerenja i to na početku, 4 sata nakon uzimanja prve doze lijeka te sedmog i četrnaestog dana. U skupini koja je primala ružičasti žednjak zabilježene su dvije nuspojave nevezane uz primjenu lijeka. U toj je skupini postignuto značajno smanjenje anksioznosti i stresa, ljutnje, zbunjenosti i ukupnog lošeg raspoloženja. Nije bilo razlike u umoru, napetosti, energičnosti, spavanju i kognitivnim funkcijama između skupina. Studija je pokazala da ekstrakt ružičastog žednjaka, odnosno lijek Vitano, može biti učinkovit kod blage anksioznosti i stresa (Cropley i sur., 2015).

Bystritsky i sur. (2008) ispitali učinak ružičastog žednjaka na generalizirani anksiozni poremećaj kojeg karakterizira pretjerana tjeskoba i zabrinutost oko svakodnevnih životnih događaja. S vremenom, počinje vladati razmišljanjem osobe i ometa svakodnevno funkcioniranje (www.psihijatrija.hr). Pogađa oko 3% stanovništva unutar jednogodišnjeg razdoblja pri čemu su žene češće pogođene od muškaraca (www.msd-prirucnici.placebo.hr). U prethodno spomenutoj studiji iz 2008. godine sudjelovalo je 10 osoba u dobi od 34 do 55 godina kojima je dijagnosticiran generalizirani anksiozni poremećaj. Tijekom 10 tjedana ispitanici su u dnevnoj dozi dobivali 340 mg ekstrakta ružičastog žednjaka. Tijekom tog razdoblja korištene su sljedeće skale za procjenu simptoma: Hamiltonova ocjenska ljestvica za anksioznost (HARS), četverodimenzionalna ljestvica za anksioznost i depresiju te ljestvica

općih kliničkih dojmova (CGI). Ispitanici koji su dobivali ružičasti žednjak su imali značajno manje vrijednosti HARS ljestvice na kraju uzimanja. Pritom su zabilježene blage nuspojave poput vrtoglavice i suhih usta. Na temelju dobivenih rezultata, može se zaključiti da ružičasti žednjak dovodi do poboljšanja simptoma generaliziranog anksioznog poremećaja.

4.1.6. Utjecaj na imunosni sustav

Tijekom letova u svemir dolazi do promjena u imunosnom sustavu ljudskog organizma. Stoga postoji zabrinutost da se, posebice u dugim svemirskim letovima, povećava rizik nastanka malignih i autoimunih bolesti. Danas postoje analozi svemirskih letova kojima se simuliraju uvjeti svemirskog leta, a najboljim modelom smatra se *Head-down bed rest* (HDBR) koji je razvila NASA. Godine 2011. napravljen je eksperiment koji je uključivao 45 dana HDBR-a kao simulacije svemirskog leta, 10 dana prilagodbe prije i 10 dana oporavka od HDBR-a. Cilj ispitivanja bio je pratiti promjene imunosnog sustava koje se događaju u takvim uvjetima i ispitati ima li ružičasti žednjak, u usporedbi s placebo, utjecaj na imunosni sustav. U ispitivanju je sudjelovalo 15 mladih, zdravih dobrovoljaca muškog spola u dobroj fizičkoj formi. Od prvog do sedmog dana ispitanici su dobivali 500 mg ružičastog žednjaka dnevno, a od osmog do četrdeset petog dana 1 g dnevno. Tijekom čitavog razdoblja praćene su promjene perifernih mononuklearnih stanica, kao i produkcija citokina. Pokazalo se da je u ispitanika došlo do smanjenja staničnog imunosnog odgovora, a najveće promjene su se dogodile zadnjeg dana ispitivanja. Došlo je do smanjenja razine memorijskih T i B limfocita i regulatornih T- limfocita. Zabilježeno je smanjenje IFN- γ i IL-17 od aktiviranih T-stanica te porast IL-1 β i IL-18 od aktiviranih B-limfocita i mijeloidnih stanica i porast serumskog kortizola. Ružičasti žednjak je doveo do smanjenja razine proupalnog citokina IFN- γ i smanjila porast razine IL-1. Ova studija pokazala je da tijekom svemirskih letova dolazi do slabljenja T-stanične imunosti i porasta razine upalnih citokina, što može predstavljati rizik za zdravlje. Nadalje, ustanovljeno je da ružičasti žednjak suprimira upalne citokine, ali ne povećava stanični imunosni odgovor (Xu i sur. 2013).

4.1.7. Kardioprotektivni učinak

Epirubicin je jedan od najpotentnijih citostatika, ali pokazuje o dozi ovisnu kardiotoksičnost. Kliničkim sudijama dokazano je da za vrijeme terapije epirubicinom često dolazi do sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula. Kako je jedan od važnih čimbenika koji do toga dovodi oksidacijski stres, a salidrozyd djeluje kao antioksidans, cilj studije iz 2012. godine bio je ispitati protektivni učinak salidrozida na epirubicinom induciranu sistoličku disfunkciju lijevog ventrikula u pacijentica oboljelih od karcinoma dojke. Studija je provedena kao randomizirana, placebom kontrolirana i dvostruko slijepa. Uključila je 60 pacijentica koje još nisu počele s liječenjem, a koje su bile kandidatkinje za terapiju epirubicinom. Pacijenticama je napravljena ehokardiografija i izmjeren im je krvni tlak. U uzorcima krvi određena je razina reaktivnih kisikovih spojeva. Ehokardiografija i laboratorijska ispitivanja ponovljena su tjedan dana nakon postizanja doze epirubicina od 100, 200, 300 i 400 mg/m². Nakon početnog mjerenja pacijentice su nasumično raspoređene u dvije skupine. Ispitivana skupina od 30 pacijentica dobivala je 600 mg salidrozida, a placebo skupina placebo. S uzimanjem salidrozida/placeba pacijentice su počele tjedan dana prije početka kemoterapije i uzimale su ga tijekom cijelog razdoblja kemoterapije. Najraniji znak pojave sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula pojavio se pri dozi od 200 mg/m² u obje skupine. Pritom su izmjerene i visoke razine reaktivnih kisikovih spojeva u krvi pacijentica. S porastom doza epirubicina stanje se normaliziralo u skupini koja je uzimala salidrozyd, dok u placebo skupini nije došlo do poboljšanja. U placebo skupini dalje se povećavala razina ROS, a uz salidrozyd nije došlo do takvih promjena. Ova studija je pokazala da salidrozyd može imati protektivni učinak na disfunkciju lijevog ventrikula u pacijentica oboljelih od karcinoma dojke koje su na terapiji epirubicinom. Taj učinak može se pripisati antioksidativnom djelovanju salidrozida (Zhang i sur., 2012).

4.1.8. Adjuvantna terapija nespecifične upale pluća

Narimanian i suradnici (2005) su proveli dvostruko slijepu, placebom kontroliranu, randomiziranu studiju na dvije paralelne skupine pacijenata oboljelih od akutne nespecifične upale pluća. Svi dobrovoljci su podvrgnuti liječničkom pregledu, rendgenu pluća, analizi krvi i urina. Nadalje, prikupljeni su podaci o dobi i pušenju te relevantni podaci iz povijesti bolesti. Dobrovoljci su također ispunili upitnik procjene kvalitete života. Na temelju svega navedenog

odabrano je 60 pacijenata za sudjelovanje u ispitivanju, 32 muškarca i 28 žena oboljelih od akutne nespecifične upale pluća, u dobi 18-65 godina. Cilj studije bio je procijeniti učinkovitost jedne kombinacije ekstrakata triju adaptogena ADAPT-32 (Chisan®) kao adjuvansa u terapiji te bolesti. ADAPT-32 je sadržavao 27,6% ružičastog žednjaka (*Rhodiola rosea*), 51% shisandre (*Schisandra chinensis*) i 24,4% sibirskog ginsenga (*Eleutherococcus senticosus*). Standardizaran je na 0,068 mg/mL salidrovida, 0,141 mg/mL rosavina, 0,177 mg/mL shisandrina, 0,105 mg/mL γ -shisandrina, 0,011 mg/mL eleuterozida B i 0,027 mg/mL eleuterozida E. Pacijenti su raspodijeljeni u dvije skupine. Skupina A je svakodnevno uzimala ADAPT-232 tijekom 10-15 dana, dva puta dnevno po 20 mL koristeći graduiranu čašu za doziranje, dok je skupina B uzimala istu količinu placeba. Uz to, pacijenti su dobivali cefazolin, bromheksidin i teofilin. Učinkovitost tretmana je procijenjena na temelju duljine trajanja antibiotske terapije i rezultata psihometrijskog testa te upitnika o kvaliteti života. Testovi su provedeni prije terapije te prvog i petog dana oporavka od akutne faze bolesti. Rezultati psihometrijskih testova su pokazali da su mentalnesposobnosti, produktivnost i sposobnost koncentriranja bili značajno veći u pacijenata iz skupine A u odnosu na placebo skupinu. U skupini A zabilježeni su i bolji rezultate temeljem upitnika o kvaliteti života, pogotovo u dijelu koji se odnosi na fizičko stanje. Duljina trajanja terapije antibiotikom za A skupinu je bila 2 dana kraća nego za placebo skupinu. Nuspojave nisu zabilježene. Ova studija je pokazala da je Chisan® kao adjuvans u terapiji akutne nespecifične upale pluća skratio trajanje antibiotske terapije i akutne faze bolesti te poboljšao mentalne sposobnostibolesnika kao i njihovu kvalitetu života.

4.1.9. Utjecaj na aktivnost CYP enzima

Cilj jedne kliničke studije iz 2016. godine bio je ispitati utjecaj ružičastog žednjaka na CYP enzime. Studija je bila randomizirana, *cross over* i sastojala se od dvije faze, uz dvotjedno razdoblje ispiranja (*washout period*) između faza. Od ukupno 14 ispitanika, dobrovoljaca u dobi 20-26 godina, 13 ih je završilo studiju. Svi ispitanici su bili muškarci koji nisu uzimali cigarete, alkohol, droge, lijekove niti biljne pripravke, a dva dana prije studije nisu uzimali kofein. Ispitanici su nasumično podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina je tijekom 13 dana uzimala dvije tablete pripravka čija ukupna doza odgovara 1000 mg suhog biljnog uzorka. Četrnaestog dana ispitanici su dobili posljednju dozu ružičastog žednjaka, a tog su dana

ujedno popili i koktel pet lijekova koji su supstrati CYP enzima, u subterapijskim doza. Druga polovica ispitanika je započela s kontrolnom fazom, odnosno tijekom 13 dana ti ispitanici nisu dobivali nikakav pripravak, a četrnaestog dana popili su samo koktel lijekova. Nakon dva tjedna faze ispiranja, skupine su zamijenjene. Lijekovi korišteni u studiji su sljedeći: kofein (supstrat CYP1A2), losartan (supstrat CYP2C9), omeprazol (supstrat CYP2C19), dekstrometorfan (supstrat CYP2D6) i midazolam (supstrat CYP3A4). Uzorci krvi uzeti su prije uzimanja lijekova te četiri sata nakon toga. Analizirane su koncentracije lijekova i njihovih metabolita (paraksantin, EXP-3174, 5-hidroksi omeprazol, dekstrorfan i 1-hidroksi midazolam) koristeći HPLC-MS/MS. Došlo je do statistički značajnog smanjenja omjera losartanovog metabolita EXP-3174 i losartana (21%) tijekom 14-dnevnog uzimanja pripravka ružičastog žednjaka. To ukazuje na njegov inhibicijski učinak na CYP2C9 enzim koji je glavni enzim u metabolizmu losartana. Na temelju genotipizacije DNA izolirane iz krvi ispitanika, utvrđeno je da je od 13 ispitanika, 6 brzih metabolizatora, 6 umjerenih i jedan spori metabolizator. Smanjenje omjera EXP-314/losartan bilo je veće u brzih metabolizatora (25%) u odnosu na umjerene i spore (19%). Studija je pokazala da ružičasti žednjak inhibira CYP2C9. Inhibicijski učinak je umjeren te se pretpostavlja da bi mogao biti klinički značajan samo za lijekove uske terapijske širine poput fenitoina i varfarina (Thu, 2016).

4.1.10. Prilagodba na veliku nadmorsku visinu

Godine 2011. objavljena je studija u kojoj je ispitan učinak triju biljaka kineske medicine (Sankang, *Rhodiola rosea* i Shenqi Pollen) na prilagodbu organizma na veliku nadmorsku visinu. Studija je bila randomizirana, jednostruko slijepa, placebo kontrolirana, a u njoj je sudjelovalo 543 vojnika. Ispitanici su podijeljeni u četiri skupine. Tijekom 15 dana jedna skupina je dobivala placebo kapsule, a ostale skupine kapsule koje su sadržavale jednu od navedenih biljaka. Pomoću skale za samoprocjenu prilagodbe na veliku nadmorsku visinu pratili su se simptomi. Sankang skupina je pokazala smanjenje vrtoglavice, umora, palpitacija, kašlja, ispljuvka i grlobolje. Vrsta *Rhodiola rosea* je imala dobro izraženi učinak na simptome umora, pospanosti, stezanja u prsima, lupanja srca, vrtoglavice, nedostatka pažnje i gubitka pamćenja. Shenqi Pollen kapsule su smanjile vrtoglavicu, umor, slabost, stezanje u prsima, palpitacije, kašalj, ispljuvak, grlobolju, gubitak pamćenja, nereagiranje i ukočenost udova. Studija je pokazala da sve tri biljke mogu olakšati prilagodbu na visoku nadmorsku visinu,

pri čemu je Shenqui Pollen dovela do značajno većeg poboljšanja u odnosu na biljke Shakang i *Rhodiola rosea* (Shi i sur., 2011).

Wing i sur. (2003) istražili su učinak ružičastog žednjaka na hipoksiju i oksidacijski stres u simuliranim uvjetima od 4600 m nadmorske visine. U studiji je sudjelovalo 15 dobrovoljaca od 20 do 33 godina. Oni su podvrgnuti trima 60-minutnim izlaganjima hipoksiji. To je postignuto tako da su ispitanici udisali 13,6%-tni kisik pri simuliranom tlaku kisika na 4600 m nadmorske visine. Ispitanici su nasumično raspodijeljeni tri skupine. Prva skupina je tijekom 7 dana uzimala placebo, druga 447 mg ružičastog žednjaka četiri puta dnevno (nema detalja o korištenom preparatu), a treća akutnu dozu stabiliziranog kisika otopljenog u vodi. Na početku ispitivanja i nakon 60 minuta izloženosti gore navedenim uvjetima mjerena je razina lipidnih peroksidaza u serumu i malondialdehida u urinu kao markera oksidacijskog stresa. Na početku ispitivanja i nakon svakih 10 minuta mjerena je saturacija oksihemoglobina. Na početku te nakon 30 i 60 minuta izlaganja, određivan je parcijalni tlak kisika. U svim skupinama zabilježeno je smanjenje parcijalnog tlaka kisika i saturacije oksihemoglobina. Značajnije promjene malondialdehida nisu zabilježene niti u jednoj skupini, dok se razina serumskih lipidnih peroksidaza u placebo skupini povisila, a snizila u skupini tretiranoj kisikom te skupini koja je uzimala ružičasti žednjak. Pokazalo se da niti kisik niti ružičasti žednjak nemaju učinak na krvnu oksigenaciju, no postoji mogućnost da smanjuju stvaranje slobodnih radikala nakon izlaganja hipoksiji budući da je pod njihovim utjecajem došlo do smanjenja razine lipidnih peroksidaza.

4.1.11. Antioksidacijsko djelovanje

Godine 2009. jedna je studija ispitala utjecaj adaptogena na emisiju svjetlosti uzimajući u obzir da živi organizmi emitiraju fotone (Cohen i Popp, 2003). Smatra se da ti fotoni reflektiraju reaktivne kisikove spojeve (ROS). Za adaptogene se smatra da mogu djelovati, između ostalog, i tako da povećavaju antioksidacijsku obranu organizma i posredno štite od ROS-a. Kako promjene ROS-a dovode do promjene u emisiji, za pretpostaviti je da će se u osoba koje uzimaju adaptogene smanjiti emisija fotona. Cilj ove randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije bio je upravo provjeriti vrijedi li ta hipoteza. Dodatno se pratio učinak adaptogena na stres i umor pomoću upitnika. U studiji je sudjelovalo 30

zdravih studenata. Oni su podijeljeni nasumično u tri skupine po 10 ispitanika. Tijekom 7 dana, ispitanici su svakodnevno dobivali po dvije tablete SHR-5 ekstrakta ružičastog žednjaka, ADAPT-232 (smjesa ekstrakata ružičastog žednjaka, sibirskog ginsenga i shisandre) ili placebo. Jedna tableta sadržavala je 144 mg ekstrakta ružičastog žednjaka standardiziranog na 2,3% salidrovida, 2,7% rosavina i 0,4% tirozola. Mjerenja su provedena prije i nakon ovog razdoblja uzimanja. Pomoću uređaja za mjerenje fotona, mjerena je emisija fotona na dorzalnoj strani ruku ispitanika. Prije uzimanja suplemenata, nije bilo razlike u emisiji fotona između tri skupine. Nakon tjedan dana, u skupini koja je uzimala ružičasti žednjak, došlo je do statistički značajnog smanjenja emisije fotona u odnosu na placebo skupinu. Nadalje, u istoj skupini je zabilježeno i značajno smanjenje umora (Schutgens i sur., 2009).

4.1.12. Učinak na osjetljivu kožu

Osjetljivu kožu obilježava crvenilo, suhoća i ljuštenje te osjećaj zategnutosti, svrbeža i žarenja. To je stanje kod kojeg je zbog narušene barijerne funkcije rožnatog sloja olakšan prodor iritansa kroz kožu. Neuropeptidi CGRP, tvar P i peptidi poput β -endorfina i enkefalina tada potiču imunosni odgovor, otpuštaju se citokini te dolazi do upale. U studiji objavljenoj 2008. godine ispitan je učinak ekstrakta ružičastog žednjaka i L-karnozina (preparat RCAC) na osjetljivu kožu. U studiju su bila uključena 124 dobrovoljca, uz sljedeće kriterije: osjetljiva koža prema testu osjetljivosti, dob od 40 do 55 godina te fototip I, II ili III po Fitzpatrickovoj skali. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine te su tijekom 28 uzastopih dana dva puta dnevno nanosili na lice placebo ili 1% RCAC. Ispitanici su prvog i dvadeset osmog dana ispunjavali upitnik o osjećaju ugođe na koži i suhoći kože kako bi se procijenila učinkovitost preparata. Osjećaj žarenja je procjenjivan nekoliko minuta nakon nanošenja proizvoda na lice, na početku i na kraju tretmana. Radi procjene barijerne funkcije kože mjereno je transepidermalni gubitak vode (TEWL). Tijekom 56 dana 39 ispitanika je nanosilo RCAC ili placebo na podlakticu. TEWL je mjereno 1., 28. i 56. dana. Napravljena je i *in vitro* studija na kulturi ljudskih keratinocita kako bi se ispitalo neuroimunomodulatorno djelovanje ovog preparata. *In vitro* rezultati su pokazali da ovaj kombinirani preparat ružičastog žednjaka i L-karnozina smanjuje razinu CGRP-a i tvari P, a povećava razinu β -endorfina i enkefalina. Nadalje, ustanovljeno je da smanjuje razine IL- α , TNF- α i IL-10 nakon izloženosti keratinocita UV-zračenju. Klinički rezultati su pokazali da se osjećaj ugođe povećao, a osjećaj

suhoće kože značajno smanjio u skupini koja je dobivala RCAC u odnosu na placebo skupinu. RCAC je poboljšao barijernu funkcije kože budući da je transepidermalni gubitak vode 28. dana bio manji nego na početku tretmana, a 56. dana zabilježeno je još veće poboljšanje. Studija je pokazala da ekstrakt ružičastog žednjaka i L-karnozin, primijenjeni zajedno, djeluju protektivno na osjetljivu kožu, za što je dijelom odgovoran njihov imunomodulacijski učinak (Diemant i sur., 2008).

4.2. Sigurnost primjene ružičastog žednjaka i doziranje

4.2.1. Toksikologija

Srednja letalna doza (LD₅₀) utvrđena je ispitivanjem na štakorima i iznosi 3,360 mg/kg. Kako je ekvivalentna doza za čovjeka 235g/70kg, a doze ružičastog žednjaka koje se koriste uglavnom ne prelaze 600 mg dnevno, ružičasti žednjak se smatra sigurnim za uporabu (abc.herbalgram.com). Istraživanja su također pokazala da ružičasti žednjak nema genotoksična svojstva, dok ispitivanja kojima bi se provjerila kancerogenost i teratogenost nisu provedena (www.halmed.hr).

4.2.2. Nuspojave

Studije obrađene u ovom radu, navode vrtoglavicu i suha usta kao moguće nuspojave pri primjeni ružičastog žednjaka (Bystritsky i sur, 2008). Kako neke studije ukazuju na to da ružičasti žednjak smanjuje depresiju, njezina primjena se ne preporuča u oboljelih od bipolarnog poremećaja da se prevenira pojava manije (abc.herbalgram.com).

4.2.3. Primjena u djece, adolescenata, trudnica i dojilja

Ne preporučuje se primjena ružičastog žednjaka u djece, osoba mlađih od 18 godina te trudnica i dojilja zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene u tim skupinama (www.ema.europa.eu).

4.2.4. Farmaceutski oblici i doziranje

Pripravci ružičastog žednjaka koji se danas koriste sadrže tekući ekstrakt DER 1:1 koji se dobiva koristeći 40%-tni etanol za ekstrakciju, suhi ekstrakt DER 1,5-5:1 gdje je ekstrakcijsko otapalo 60%-tni etanol te suhi ekstrakt korijena i podanka ružičastog žednjaka DER 2,5-5:1 (sin. SHR-5). Posljednji se dobiva koristeći 70%-tni etanol za prvu ekstrakciju i vodu za drugu ekstrakciju. U Europskoj uniji SHR-5 uglavnom nema medicinsku primjenu, za razliku od druga dva navedena ekstrakta. Iako se često koriste dodaci prehrani od ružičastog

žednjaka, u zemljama Europske unije postoje i pripravci ružičastog žednjaka koji su registrirani kao tradicionalni biljni lijekovi, u indikaciji privremenog ublažavanja simptoma stresa. Pojedinačne doze koje preporuča Europska agencija za lijekove (EMA) su od 144 mg do 200 mg, a dnevne doze 144mg do 400 mg te ih se ne preporučuje uzimati dulje od 2 tjedna (www.ema.europa.eu).

U Republici Hrvatskoj je u kolovozu 2016. godine tradicionalni biljni lijek Vitango® dobio odobrenje za stavljanje u promet. Lijek sadrži 200 mg suhog ekstrakta korijena i podanka ružičastog žednjaka po tableti, u obliku ekstrakta DER 1.5-5:1. Namijenjen je za primjenu do 2 tjedna u dnevnoj dozi 1-2 tablete. U sažetku opisa svojstava lijeka navedeno je da primjena nije preporučljiva u djece i adolescenata mlađih od 18 godina te trudnica i dojilja (www.halmed.hr).

5. ZAKLJUČCI

Provedene kliničke studije pokazuju da primjena ružičastog žednjaka smanjuje umor i iscrpljenost koji su najčešći simptomi stresa. Studije koje su ispitivale utjecaj ružičastog žednjaka na fizičku izdržljivost sportaša su proturječne. Neke od njih pokazuju da akutni unos ružičastog žednjaka povećava fizičku izdržljivost, dok druge to opovrgavaju, a slični su rezultati i pri ispitivanju kroničnog unosa ružičastog žednjaka. Rezultati studija o utjecaju ružičastog žednjaka na blagu depresiju i anksioznost pokazuju pozitivne učinke te upućuju na nastavak istraživanja.

Pojedine studije su ukazale na antioksidativno, imunomodulacijsko i kardioprotektivno djelovanje ružičastog žednjaka, međutim, razina dokaza nije dostatna te je potrebno provesti daljnja istraživanja.

Iako kliničke studije pokazuju pretežno pozitivne rezultate, postoje velike razlike u načinu izvođenja tih studija; duljini trajanja, korištenim dozama, standardizaciji korištenih pripravaka i metodama praćenja poboljšanja simptoma. Zato je potrebno provesti još kontroliranih kliničkih studija s većim brojem ispitanika kako bi se bolje ispitalo djelovanje ružičastog žednjaka u ovim, ali i u drugim indikacijama u kojima se ona dugo primjenjuje u pučkoj medicini.

U Europskoj uniji se za sada lijekovi koji sadrže ekstrakt ružičastog žednjaka koriste za umor i iscrpljenost izazvane stresom, a dostupni su uglavnom kao tradicionalni biljni lijekovi, što je opravdano s obzirom na dosadašnje znanstvene spoznaje.

6. LITERATURA

Ahmed F, Filion V, Saleem A, Arnason JT, Phytochemistry of *Rhodiola rosea*. U: *Rhodiola rosea*. Cuerrier A, Ampong-Nyarko K, urednici, New York, CRC Press, 2014, str. 65-86.

Anksioznost, <http://www.klinicka-psihologija.hr/1.html>, pristupljeno 11.11.2017.

Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Nylander M, Wikman G, Panossian A. Double-blind, placebo-controlled, randomised study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. *Phytomedicine*, 2010, 17, 494-499.

Brekhman I i Dardymov V. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Ann Review Pharmacol*, 1969, 9, 419-430.

Buchwald W, Mordalski R, Kucharski WA, Grysczyńska a, Adamczak A, Effect of fertilization on rosenroot yiel and content of active compounds. *Acta Sci Pol Hortorum Cultus*, 2015, 14, 109-121.

Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD. A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *J Altern Complement Med*, 2008, 14, 175-180.

Chiang HM, Chen HC, Wu CS, Wu PY, Wen KC. Rhodiola plants: Chemistry and biological activity. *J Food Drug Anal*, 2015, 23, 359-369.

Colson SN, Wyatt FB, Johnston DL, Autrey LD, FitzGerald YL, Earnest CP. *Cordyceps sinensis*- and *Rhodiola rosea*-based supplementation in male cyclists and its effect on muscle tissue oxygen saturation. *J Strength Cond Res*, 2005, 19, 358-363.

Cropley M, Banks AP, Boyle J. The Effects of *Rhodiola rosea* L. extract on anxiety, stress, cognition and other mood symptoms. *Phytother Res*, 2015, 29, 1934-1939.

Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord J Psychiatry*, 2007, 61, 343-348.

Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A, Gabrielian E, Wikman G, Wagner H, *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue – a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine*, 2000, 7, 365-371.

De Bock K, Eijnde BO, Ramaekers M, Hespel P. Acute *Rhodiola rosea* intake can improve endurance exercise performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2004, 14, 298-307.

Dieamant Gde C, Velazquez Pereda Mdel C, Eberlin S, Nogueira C, Werka RM, Queiroz ML. Neuroimmunomodulatory compound for sensitive skin care: *in vitro* and clinical assessment. *J Cosmet Dermatol*, 2008, 7, 112-119.

Earnest CP, Morss GM, Wyatt F, Jordan AN, Colson S, Church TS, Fitzgerald Y, Autrey L, Jurca R, Lucia A. Effects of a commercial herbal-based formula on exercise performance in cyclists. *Med Sci Sports Exerc*, 2004, 36, 504-509.

Edwards D, Heufelder A, Zimmermann A. Therapeutic effects and safety of *Rhodiola rosea* extract WS[®] 1375 in subjects with life-stress symptoms – results of an open-label study. *Phytother Res*, 2012, 26, 1220-1225.

Fintelmann V, Gruenwald J. Efficacy and tolerability of a *Rhodiola rosea* extract in adults with physical and cognitive deficiencies. *Adv Ther*, 2007, 24, 929-939.

Furmanowa F, Oledzka H, Michalska M, Sokolnicka I, Radomska D. *Rhodiola rosea* L. (Roseroot): *In vitro* regeneration and the biological activity of roots. *Biotechnol Agric Forest*, 1995, 33, 412-426.

Struktura galne kiseline,

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/g7384?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 15.3.2017.

Generalizirani anksiozni poremećaj, <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/anksiozni-poremecaji/generalizirani-anksiozni-poremecaj>, pristupljeno 11.11.2017.

Generalizirani anksiozni poremećaj, <http://www.psihijatrija.hr/edu/gap.php>, pristupljeno 11.11.2017.

Grech-Baran M, Sykłowska-Baranek K, Pietrosiuk A. Approaches of *Rhodiola kirilowii* and *Rhodiola rosea* field cultivation in Poland and their potential health benefits. *Ann Agric Environ Med*, 2015, 22, 281-285.

Ishaque S, Shamseer L, Bukutu C, Vohra S. *Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12, 70.

Lee Y, Jung J-C, Jang S, Kim J, Ali Z, Khan IA, Oh S. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of constituents isolated from *Rhodiola rosea*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013, 514049.

Mao JJ, Xie SX, Zee J, Soeller I, Li QS, Rockwell K, Amsterdam JD. *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 2015, 22, 394-399.

Marchev AS, Dinkova-Kostova AT, György Z, Mirmazloun I, Aneva IY, Georgiev MI. *Rhodiola rosea* L.: from golden root to green cell factories. *Phytochem Rev*, 2016, 15, 515-536.

Nabavi SF, Braidly N, Orhan IE, Badiie A, Daglia M, Nabavi SM. *Rhodiola rosea* L. and Alzheimer's Disease: From Farm to Pharmacy. *Phytother Res*, 2016, 30, 532-539.

Narimanian M, Badalyan M, Panosyan V, Gabrielyan E, Panossian A, Wikman G, Wagner H. Impact of Chisan (ADAPT-232) on the quality-of-life and its efficacy as an adjuvant in the treatment of acute non-specific pneumonia. *Phytomedicine*, 2005, 12, 723-729.

Noreen EE, Buckley JG, Lewis SL, Brandauer J, Stuempfle KJ. The effects of an acute dose of *Rhodiola rosea* on endurance exercise performance. *J Strength Cond Res*, 2013, 27, 839-847.

Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med.* 2009, 75, 105-112.

Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine.* 2010, 17(7), 481-493.

Parisi A, Tranchita E, Duranti G, Ciminelli E, Quaranta F, Ceci R, Cerulli C, Borriore P, Sabatini S. Effects of chronic *Rhodiola Rosea* supplementation on sport performance and antioxidant capacity in trained male preliminary results. *J Sports Med Phys Fitness*, 2010, 50, 57-63.

Punja S, Shamseer L, Olson K, Vohra S. *Rhodiola rosea* for mental and physical fatigue in nursing students: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 2014, 9(9), e108416

Rhodiola rosea, www.mediherb.com, pristupljeno 20.12.2016.

Rhodiola rosea,

<http://cms.herbalgram.org/herbalgram/issue56/article2333.html?ts=1488720571&signature=e2f354bbe1c46c9712f8a36e89e47953>, pristupljeno 20.12.2016.

Rhodiola rosea, http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=200009865, pristupljeno 20.2.2017.

Rhodiola rosea, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/05/WC500127863.pdf, pristupljeno 20.12.2016.

Rhodiola rosea, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/09/WC500112675.pdf, pristupljeno 20.12.2016.

Rhodiola rosea, <http://rhodiolarosea.org/>, pristupljeno 20.2.2017.

Rhodiola rosea, <https://www.annmariegianni.com/rhodiola-rosea-the-anti-aging-herb/>, pristupljeno 20.2.2017.

Rodiola rosea, <https://gobotany.newenglandwild.org/species/rhodiola/rosea/>, pristupljeno 15.4.2017.

Schutgens FW, Neogi P, van Wijk EP, van Wijk R, Wikman G, Wiegant FA. The influence of adaptogens on ultraweak biophoton emission: a pilot-experiment. *Phytother Res*, 2009, 23, 1103-1108.

Shanely RA, Nieman DC, Zwetsloot KA, Knab AM, Imagita H, Luo B, Davis B, Zubeldia JM. Evaluation of *Rhodiola rosea* supplementation on skeletal muscle damage and inflammation in runners following a competitive marathon. *Brain Behav Immun*, 2014, 39, 204-210.

Shevtsov VA, Zholus BI, Shervarly VI, Vol'skij VB, Korovin YP, Khristich MP, Roslyakova NA, Wikman G. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomedicine*, 2003, 10, 95-105.

Shi L, Wang L, Zhang Y, Liu Y. Approaches to biosynthesis of salidroside and its key metabolic enzymes. *For Stud China*, 2007, 9, 295-299.

Shi ZF, Zhou QQ, Xiang L, Ma SD, Yan CJ, Luo H. Three preparations of compound Chinese herbal medicines for de-adaptation to high altitude: a randomized, placebo-controlled trial. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2011, 9, 395-401.

Skarpanska-Stejnborn A, Pilaczynska-Szczesniak L, Basta P, Deskur-Smielecka E. The influence of supplementation with *Rhodiola rosea* L. extract on selected redox parameters in professional rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2009, 19, 186-199.

Spasov AA, Mandrikov VB, Mironova IA. The effect of the preparation rodakson on the psychophysiological and physical adaptation of students to an academic load. *Eksp Klin Farmakol*, 2000, 63, 76-78.

Spasov AA, Wikman GK, Mandrikov VB, Mironova IA, Neumoin VV. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola*

rosea SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine*, 2000, 7, 85-89.

Struktura geraniola, https://www.researchgate.net/figure/235620671_fig1_Chemical-structure-of-geraniol, pristupljeno 15.3.2017.

Struktura kavene kiseline,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c0625?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 15.3.2017.

Struktura klorogenske kiseline,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/c3878?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 15.3.2017.

Struktura mirtenola,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/188417?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 15.3.2017.

Struktura n-dekanola,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/mm/803463?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 15.3.2017.

Struktura p-kumarinske kiseline,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c9008?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 15.3.2017.

Struktura rosarina,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/smb00315?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 5.3.2017

Struktura rosavina,
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/sml0336?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 5.3.2017.

Struktura rosina,

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/smb00582?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 5.3.2017.

Struktura rosiridina,

<http://wildflowerfinder.org.uk/Flowers/R/Roseroor/Roseroor.htm>, pristupljeno 15.3.2017.

Struktura salidroside, <http://phyproof.phytolab.de/tyrosol.html>, pristupljeno 5.3.2017.

Struktura tirozola, <http://phyproof.phytolab.de/tyrosol.html>, pristupljeno 5.3.2017.

Struktura trans-pinokarveola,

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/80613?lang=en®ion=HR>,
pristupljeno 15.3.2017.

Thu OK, Spigset O, Nilsen OG, Hellum B. Effect of commercial *Rhodiola rosea* on CYP enzyme activity in humans. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72, 295-300.

Vitango, <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, pristupljeno 11.11.2017.

Walker TB, Altobelli SA, Caprihan A, Robergs RA. Failure of *Rhodiola rosea* to alter skeletal muscle phosphate kinetics in trained men. *Metabolism*, 2007, 56, 1111-1117.

Wing SL, Askew EW, Luetkemeier MJ, Ryujin DT, Kamimori GH, Grissom CK. Lack of effect of *Rhodiola* or oxygenated water supplementation on hypoxemia and oxidative stress. *Wilderness Environ Med*, 2003, 14, 9-16.

Xu X, Tan C, Li P, Zhang S, Pang X, Liu H, Li L, Sun X, Zhang Y, Wu H, Chen X, Ge Q. Changes of cytokines during a spaceflight analog--a 45-day head-down bed rest. *PLoS One*, 2013, 8(10), e77401

Zapesochaya GG, Kurkin VA. Glycosides of cinnamyl alcohol from the rhizomes of *Rhodiola rosea*. *Chem Nat Comp*, 1982, 18, 685-688.

Zhang H, Shen WS, Gao CH, Deng LC, Shen D. Protective effects of salidroside on epirubicin-induced early left ventricular regional systolic dysfunction in patients with breast cancer. *Drugs R D*, 2012, 12, 101-106.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Korijen i podanak biljne vrste *Rhodiola rosea*, L. se već dugi niz godina upotrebljavaju u tradicionalnoj medicini, najviše u Rusiji i skandinavskim zemljama. Dvije važne skupine spojeva koje trebaju sadržavati ekstrakti ružičastog žednjaka su salidrozi i rosavini, za ovu biljku karakteristična skupina spojeva, u omjeru 1:3 u kojem se oni prirodno nalaze u biljci. Ružičasti žednjak ima širok spektar učinaka. Pozitivno djeluje na stres, kognitivne funkcije, smanjenje simptoma depresije, anksioznosti i na povećanje fizičke izdržljivosti, a pomaže i u prilagodbi na visoku nadmorsku visinu. Za spomenute, kao i za druge indikacije ipak još uvijek nije postignuta zadovoljavajuća razina kliničkih dokaza, tako da u zemljama Europske unije pripravci ružičastog žednjaka nisu registrirani kao biljni lijekovi provjerene medicinske uporabe, nego samo kao tradicionalni biljni lijekovi za smanjenje simptoma stresa.

Root and rhizome of *Rhodiola rosea* L. have been used in traditional medicine for years, mostly in Russia and Scandinavia. Two important chemical compounds that rose root extracts should contain are salidroside and rosavins, a typical components of *Rhodiola rosea*, in their naturally occurring ratio 3:1. Rose root has a wide range of therapeutic effects such as positive influence on stress, cognitive function, reduction of symptoms of depression and anxiety, increase of physical endurance and adaptation to high altitude. There are still not enough clinical evidence for these and other indication. That is why within countries of European Union, there are no preparations with well established medicinal use. *Rhodiola* is used as traditonal herbal medicinal product for reduction of symptoms of stress.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakognozijsku
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Fitoterapijski potencijal ružičastog žednjaka (*Rhodiola rosea* L.)

Jelena Grđan

SAŽETAK

Korijen i podanek biljne vrste *Rhodiola rosea*, L. se već dugu niz godina upotrebljavaju u tradicionalnoj medicini, najviše u Rusiji i skandinavskim zemljama. Dvije važne skupine spojeva koje trebaju sadržavati ekstrakti ružičastog žednjaka su salidrozi i rosavini, za ovu biljku karakteristična skupina spojeva, u omjeru 1:3 u kojem se oni prirodno nalaze u biljci. Ružičasti žednjak ima širok spektar učinaka. Pozitivno djeluje na stres, kognitivne funkcije, smanjenje simptoma depresije, anksioznosti i na povećanje fizičke izdržljivosti, a pomaže i u prilagodbi na visoku nadmorsku visinu. Za spomenute, kao i za druge indikacije ipak još uvijek nije postignuta zadovoljavajuća razina kliničkih dokaza, tako da u zemljama Europske unije pripravci ružičastog žednjaka nisu registrirani kao biljni lijekovi provjerene medicinske uporabe, nego samo kao tradicionalni biljni lijekovi za smanjenje simptoma stresa.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 42 stranice, 7 slika i 67 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Rhodiola rosea*, ružičasti žednjak, salidrozi, rosavini, klinička ispitivanja

Mentor: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Maja Bival Štefan, viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Živka Juričić, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: svibanj 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of farmacognosy
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Phytotherapeutic potential of roseroot (*Rhodiola rosea* L.)

Jelena Grdan

SUMMARY

Root and rhizome of *Rhodiola rosea* L. have been used in traditional medicine for years, mostly in Russia and Scandinavia. Two important chemical compounds that roseroot extracts should contain are salidroside and rosavins, a typical components of *Rhodiola rosea*, in their naturally occurring ratio 3:1. Rose root has a wide range of therapeutic effects such as positive influence on stress, cognitive function, reduction of symptoms of depression and anxiety, increase of physical endurance and adaptation to high altitude. There are still not enough clinical evidence for these and other indication. That is why within countries of European Union, there are no preparations with well established medicinal use. Rhodiola is used as traditonal herbal medicinal product for reduction of symptoms of stress.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 42 pages, 7 figures and 67 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *Rhodiola rosea*, rooseroot, salidroside, rosavins, clinical studies

Mentor: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sanda Vladimir-Knežević, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Bival Štefan, Ph.D., Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2017